

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie¹.

Von

Reinhold Knepper.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Oktober 1935.)

I. Einleitung und Fragestellung.

Wenn von pathologisch-anatomischer Seite heute zu den Problemen der Allergie, deren Bedeutung durch den augenblicklichen Entwicklungsstand der Erforschung dieses großen Krankheitsgebietes immer mehr zutage tritt, Stellung genommen wird, so wird man sich vor allen Dingen von der experimentellen Seite aus mit dem allergischen Geschehen befassen müssen. Denn durch den Tierversuch haben unsere Vorstellungen vom Krankheitsgeschehen am Menschen eine wertvolle Stütze gewinnen können, während neue Feststellungen im Tierversuch es gestatten, auch andere Krankheitsbilder, über deren Pathogenese man bis dahin nur unklare Vorstellungen hatte, mit in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen.

Zur tiereperimentellen Untersuchung der Allergie ist besonders die allergische Hyperergie geeignet, weil, wie der Name schon sagt, hierbei der auf eine Schädigung *anders* ansprechende Organismus gegenüber der Norm mit gesteigerten Reaktionsformen antwortet. Die experimentell-pathologischen Arbeiten der letzten Jahre haben einen wissenschaftlichen wohl begründeten Begriff von der hyperergischen Entzündung, deren Grundlagen zuerst von *Röfle* klar herausgestellt worden sind, herausgearbeitet und sie als eine Entzündungsäußerung des mit artfremden Eiweiß sensibilisierten Organismus in Form einer besonderen Reaktionsbereitschaft festgelegt. Wichtige neue Erkenntnisse allgmein-pathologischer Natur, insbesondere aber bezüglich des Entzündungsproblems sind bereits auf experimentellem Wege erzielt. Darüber hinaus haben diese Fortschritte der pathologischen Anatomie und der allgemeinen Pathologie richtungweisend das Verständnis von Pathogenese und Ursache vieler Krankheitserscheinungen am Menschen erschlossen.

Von *Swift* und seinen Mitarbeitern ist die *bakterielle* Hyperergie wegweisend bearbeitet und von *Dietrich*, *Siegmund* u. a. bezüglich ihrer

¹ Der Deutschen Notgemeinschaft mit deren Unterstützung die Arbeit ausgeführt wurde, sei auch an dieser Stelle gedankt.

Bedeutung für die Endokarditis und entzündliche Gefäßwandveränderungen untersucht.

Klinge und seine Mitarbeiter haben für die pathologische Anatomie der rheumatischen Erkrankungen des Menschen die Lehre von der allergisch-hyperergischen Entzündung in Anwendung bringen können und, wie *Röfle* in seinem Geleitwort zu der *Klingeschen* Monographie über den Rheumatismus feststellt, in ihren Versuchen mindestens ein Modell der rheumatischen Erkrankungen gegeben. Auf dem Wege der diesen Arbeiten von *Klinge* zugrunde liegenden Arbeitshypothese ergab sich als zwangsläufige Fortführung dieser Arbeitsrichtung die Aufgabe, im Hyperergieexperiment zu untersuchen, ob irgendwelche bezüglich der experimentell gesetzten spezifischen Allergie unspezifischen Reize beim sensibilisierten (allergischen) Tier krankmachend wirken und womöglich durch Lokalisierung an bestimmte Organe Vergleichsmöglichkeiten mit Krankheitsbildern der menschlichen Pathologie sich ergeben. Wenn weiterhin *Röfle* in seinem Geleitwort zu der Arbeit von *Klinge* über den Rheumatismus sagt: „Und so sind die vorliegenden Untersuchungen nicht nur bedeutsam durch die Bereicherung unserer anatomischen und pathogenetischen Kenntnisse über eine bisher recht dunkle menschliche Erkrankung, sondern erhellen gleichzeitig Fragen der allgemeinen Pathologie, wie diejenige der veränderten Konstitution, des Locus minoris resistentiae und damit der Lokalisation von Krankheiten“, so hat man durch den Ausbau derartiger Untersuchungen vielleicht eine Möglichkeit, um zur Aufklärung weiterer menschlicher Krankheiten zu gelangen.

Es ergibt sich somit aus dem Vergleich der experimentellen Serum-Überempfindlichkeit mit der menschlichen Pathologie die Aufgabe, die Bedingungen zu erforschen, unter denen eine im Körper irgendwie vorhandene allergische Reaktion an irgendein Organ fixiert wird, ohne daß das Antigen wie im Grundexperiment künstlich in das Gewebe des Erfolgsorgans wieder eingespritzt werden muß. Ist doch die Grundlage der experimentellen allergischen Gewebshyperergie das *Arthussche* Phänomen, worunter die Erscheinung zu verstehen ist, daß wiederholte Einspritzungen von artfremdem Serum, die bei einmaliger Anwendung ohne Reaktion vertragen werden, an den Stellen der Injektion, bei subcutanen Injektionen in der Haut, schwere Entzündungen mit Nekrose großer Gewebsbezirke zur Folge haben. Das mit Injektionen artfremden Serums vorbehandelte Versuchstier ist durch die ersten Serumeinspritzungen derartig umgestimmt, sensibilisiert, daß das sonst ungiftige, parenteral eingebrachte, antigenhaltige, artfremde Serum schwerste Gewebsentzündungen des Gewebes, in das es eingespritzt wird, auslöst, während intravenöse Injektionen des gleichen artfremden Serums beim sensibilisierten Versuchstier den anaphylaktischen Shock hervorrufen. Das morphologische Bild dieser hyperergischen Entzündungen, die in

fibrinoider sich bis zur Nekrose steigender Verquellung und Granulombildung der mesenchymalen Gewebe besteht, ist durch die Arbeiten von *Röfle*, *Gerlach* und *Klinge* zu einem wissenschaftlich klaren Begriff geworden.

Treten bei den wiederholten, subcutanen Injektionen an den Injektionsstellen entzündliche Reaktionen auf, so ist damit nicht gesagt, daß diese zu erzielenden Entzündungsvorgänge an den Ort der ersten Injektion gebunden sind. Vielmehr ist nach wiederholten subcutanen, intramuskulären, intraartikulären, intraperitonealen oder intravenösen Einspritzungen des gleichen artfremden Serums der ganze Organismus umgestimmt, wie ja auch die hyperergische Gewebsentzündung, genau so ein Zeichen für die vorhandene Umstimmung des Körpers ist, wie der anaphylaktische Shock es ist. Nach *Doerr* ist beides der Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion, wobei die anaphylaktische, hyperergische Entzündung die *örtliche* Umstimmung und dadurch bedingte Überempfindlichkeit der Gewebe ausdrückt, während in dem anaphylaktischen Shock die *allgemeine* Körperüberempfindlichkeit zu erblicken ist. Auf eine wiederholte Injektion reagieren also in dem durch die vorhergegangenen Einspritzungen sensibilisierten, allergisch gemachten Organismus *die* Zellgebiete durch eine entzündliche Gewebsreaktion, in denen das eingebrachte Antigen (Seruminjektion) mit den infolge der ersten Injektionen im Körper gebildeten Antikörpern in Reaktion treten kann. Wenn also eine wiederholte Seruminjektion (Erfolgseinjektion) subcutan eingespritzt wird, so kann das eingebrachte Antigen nur mit den an Ort und Stelle der Injektion vorhandenen Antikörpern reagieren. Es kommt also zu einer an den Ort der Injektion gebundenen, allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion. Es kommt zu dem Bilde des *Arthusschen* Phänomens mit Verquellung und Nekrose des Bindegewebes, wodurch der sensibilisierte Organismus sich gegen eine Allgemeinvergiftung mit dem eingebrachten Antigen zunächst sichert. Es kann beim *Arthusschen* Phänomen kein anaphylaktischer Shock, der nur bei schneller Aufnahme des eingebrachten Antigens in den Kreislauf entsteht, zustande kommen, da infolge einer mit Ödem einhergehenden Resorptionssperre am Ort der entzündlichen örtlich begrenzten allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion der Organismus eine Aufnahme des eingebrachten Antigens in den Kreislauf zu verhindern versucht (*Röfle*).

Es ist hierbei noch zu bemerken, daß die allergisch-hyperergische Entzündung nicht an eine aktive Beteiligung der Capillaren bei direkter Einbringung ins Gewebe gebunden ist, wie *Wessely* zeigen konnte, der beim Kaninchen durch intracorneale Injektion von artfremden Serum trotz der Gefäßlosigkeit der Hornhaut charakteristische hyperergische Gewebsveränderungen erzielen konnte.

Ähnlich wie bei der subcutanen Injektion des artfremden Serums sind die Verhältnisse bei intramuskulärer und intraartikulärer Injektion.

Bei diesen lokal beschränkten Wirkungsmöglichkeiten des Antigens kann also das Antigen nur mit den an die Zellen des entsprechenden Gewebsabschnittes fixierten Antikörpern reagieren, und wird darüber hinaus noch durch die Resorptionssperre verhindert, mit den im Kreislauf des Versuchstieres durch die Vorbehandlung entstandenen Antikörpern in Beziehung zu treten. Anders verhält es sich aber, wenn das in einen entsprechend sensibilisierten Körper einzubringende Antigen in die Bauchhöhle, von wo es schnell in die Blutbahn resorbiert werden kann (größere Injektionsmengen vorausgesetzt) oder direkt in die Blutbahn eingespritzt wird. In der Blutbahn wird nämlich das injizierte Antigen zunächst einmal mit den freien, nicht zellständigen Antikörpern reagieren. Die Folge dieser Reaktion kann ein anaphylaktischer Shock sein, dem das Tier erliegt oder von dem es sich auch wieder erholen kann. Wenn sich nun ein Versuchstier von seinem anaphylaktischen Shock wieder erholt oder wenn es überhaupt zu keinem Shock gekommen ist, so besteht die Möglichkeit, daß alles eingebrachte Antigen mit den freien Antikörpern des Blutes abgesättigt wird, besonders dann, wenn nur eine kleine Menge Serum, also auch nur relativ wenig Antigen in die Blutbahn eingespritzt wird. Stellt man sich mit *Doerr* die Antigen-Antikörperreaktion als eine Art Neutralisationsvorgang zwischen beiden Komponenten vor, so kann, wenn also eine Menge Antigen injiziert wird, die durch die freien Antikörper nicht abgesättigt wird, der Überschuß an Antigen noch mit den Antikörpern reagieren, mit denen er in Beziehung treten kann. Die der Blutbahn am nächsten liegenden mit Antikörpern beladenen Zellen sind die Gefäßwandzellen, die Endothelien. Merkwürdigerweise findet man aber, selbst bei reichlicher Erfolgsdosis eine morphologisch greifbare Reaktion des Antigens mit den an die Gefäßwandzellen gebundenen Antikörpern nicht so regelmäßig als wie das nach der oben ausgeführten Vorstellung wohl zu erwarten wäre. Man könnte denken, daß die Endothelien an der allgemeinen Sensibilisierung keinen Anteil hätten und demgemäß frei von Antikörpern wären. Dagegen spricht aber erstens, daß es gelegentlich doch zu allergisch-hyperergischen Reaktionen im Bereich der Gefäßwandzellen und zwar besonders an den Gefäßen des Herzens kommt und zweitens eine Versuchsanordnung von *Migounov*. Bei sensibilisierten Kaninchen hat *Migounov* durch Injektion des gleichen Serums *in durch Ligaturen abgetrennte Blutgefäßabschnitte* eine deutliche allergisch-hyperergische Reaktion der entsprechenden Gefäßwände erzielt. Ich habe diesen Versuch auch vorgenommen und kann das Ergebnis bestätigen (s. Abb. I u. 2.) In gleicher Richtung bewegen sich wohl die Vorstellungen von *Masugi*, der mit *Y. Sato* zur Erzeugung einer Glomerulonephritis entsprechend sensibilisierten Tieren in die freigelegte Nierenarterie die Erfolgsdosis des gleichen Serums einspritzte und während und in einer Zeit von 5—10 Min. nach der Injektion die Nierenarterie und Vene mit dem Finger zudrückte, um „die injizierte Masse in der

Nierenstrombahn zu halten“. *Masugi* hat auf diese Weise allergisch-hyperergische Veränderungen am Gefäßsystem der Niere und besonders an dem endothelialen Apparat der Glomeruli erzeugt. Aus diesen Versuchsergebnissen ergibt sich erstens, daß eine allergisch-hyperergische

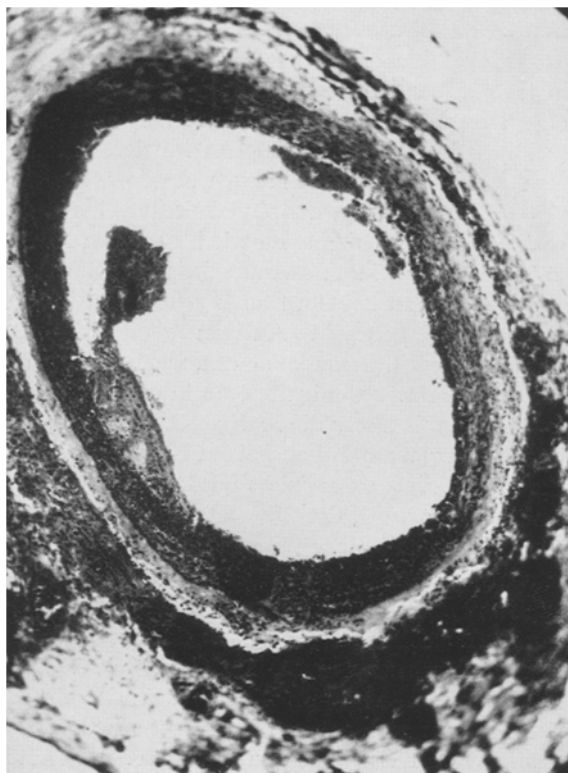


Abb. 1. Entzündliche Gefäßwandveränderung nach Einspritzen des Antigens in durch Ligaturen abgetrennten Gefäßabschnitt.

Reaktion von der Blutbahn aus mit den Endothelien und den subendothelialen Bezirken möglich ist. Ferner kann man aber auch die Vermutung daraus entnehmen, daß die sensibilisierten Endothelien nicht so ohne weiteres mit dem im Blute kreisenden Antigen reagieren. Vielleicht genügt zur Erklärung dieser Vorgänge die einfache Vorstellung, daß der dauernd im Fluß befindliche Blutstrom eine zur allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion notwendige Bindung des im Blute kreisenden Antigens mit den an die Endothelien fixierten Antikörpern nicht zustande kommen läßt. Diese Bindung kann eintreten, wenn in einem Gefäßabschnitt das antigenführende Blut länger verbleibt, wenn es also zur Stase kommt, oder vielleicht auch dann, wenn die Blutversorgung dieser

entsprechenden Gefäßabschnitte eine besonders reichliche ist. Auch die Resorptionssperre, die die Aufnahme des ins Gewebe eingespritzten Antigens in den Kreislauf verhindert, und die der Endothelsperre entspricht, die die Aufnahme des im Blute kreisenden Antigens in die subendothelialen Bezirke nicht zustande kommen läßt, kann durch Injektion reichlicher Mengen des Antigens ins Gewebe überwunden werden. Man

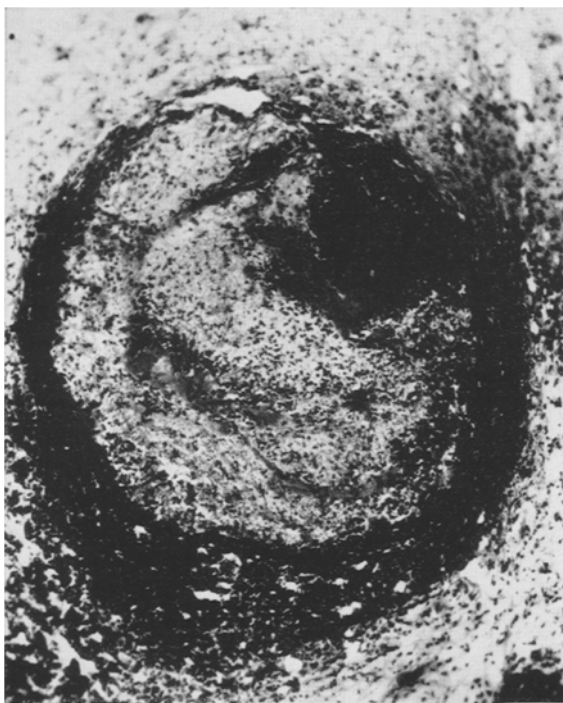


Abb. 2. Entzündliche Zerstörung der Gefäßwand, Zelldetritus und fibrinoide Nekrosen in der Lichtung.

kann sich also sehr wohl vorstellen, daß die Endothelien gleichsam wie eine Mauer zwischen Gewebe und Kreislauf stehen, eine Mauer, die nur durch besondere Vorgänge durchbrochen werden kann. *Die Möglichkeiten, die es dem im Blute kreisenden Antigen gestatten, die Schranke zu durchbrechen und mit den endothelialen und subendothelialen Antikörpern in Reaktion zu treten, sollen durch die folgenden Versuchsanordnungen und ihre Beziehungen zur menschlichen Pathologie erörtert werden.*

Wie oben dargetan ist, und wie aus den Versuchen von *Migounov* und *Masugi* erhellt, muß es das Ziel jeder Versuchsanordnung, durch die ein im Blute kreisendes Antigen mit den sensibilisierten Endothelien zur Antigen-Antikörperreaktion gebracht werden kann, sein, in dem Gefäß-

bezirk, in dem diese Reaktion stattfinden soll, eine Stase bzw. vermehrte Blutfülle oder eine gesteigerte Durchlässigkeit der Endothelien zu erzielen. Es sei dem Ergebnis der einzelnen Versuchsanordnungen vorweggenommen, daß es gelingt, durch die mannigfaltigsten Maßnahmen, wie mechanische, thermische, innersekretorische und pharmakologische Reize, eine allgemein im Körper des Versuchstieres experimentell gesetzte Überempfindlichkeit durch Überwinden der Endothelsperre an entsprechende Blutgefäßbezirke und damit an entsprechende Organe zu binden, wobei die histologischen Veränderungen die Möglichkeit gaben, Gemeinsamkeiten zwischen manchen Krankheitsbildern aus der menschlichen Pathologie und der allergischen Entzündung zu finden.

Weiterhin ist es einleuchtend, daß die durch die lokalisatorischen Maßnahmen gesetzten allergisch-hyperergischen Gewebsveränderungen, die aus der durch eben diese Maßnahmen ermöglichten Antigen-Antikörperreaktion zwischen im Blute kreisenden Antigen und den an die subendothelialen Bezirke fixierten Antikörpern zustande kommen, sich vornehmlich an den Gefäßwänden abspielen und das histologische Bild der hyperergischen Arteriitis darbieten, sofern es sich nicht um kleine Capillaren handelt, wobei die Reaktion nur mit den aus Endothelien bestehenden Capillarwänden (Endothelschlingen der Glomeruli) oder mit den unter den Endothelien liegenden Zellverbänden (Leberzellen bei den Lebercapillaren) vermittelt der an sie gebundenen Antikörper eintreten kann.

Daß nach *direkter Einspritzung* des Antigens *ins Gewebe* eines entsprechend sensibilisierten Tieres bei Injektion einer reichlichen Menge des Antigens eine Beteiligung der im Entzündungsgebiet liegenden Gefäßwände möglich ist, ist durch die Arbeiten von *Röfle*, *Gerlach* und *Klinge* als Tatsache bekannt.

Die Möglichkeit der Entstehung einer hyperergischen Arteriitis, die bei *intravenöser Einspritzung des Antigens in die Blutbahn* namentlich an den Gefäßen des Herzens von *Klinge* und seinen Mitarbeitern *Vaubel* und *Junghans* erzielt worden sind, und deren nur im Hyperergieexperiment zu erzielendes Gewebsbild nach diesen Untersuchungen den Gefäßwandschäden bei menschlichem Rheumatismus entsprechen, ist nicht ohne Widerspruch erörtert worden. Doch sind in letzter Zeit die Befunde *Klinges* und seiner Mitarbeiter durch den Japaner *Masugi* bestätigt worden. *Masugi* ist es wie *Klinge* und *Vaubel* gelungen, durch wiederholte intravenöse Injektionen *sehr hoher Dosen* artfremden Serums (bis 30 ccm) allergisch-hyperergische Entzündungen der Gefäßwände — und zwar nur im Herzen — zu erzeugen.

Dschu Yü-Bi, dem die Erzeugung einer allergisch-hyperergischen Arteriitis im Serumhyperergieversuch nicht gelungen war, weist mit Recht darauf hin, daß die zur Erzielung einer Arteriitis erforderlichen Injektionsdosen so groß seien, daß sie für die Deutung derartiger Experimente zu unphysiologisch seien. Bei Anwendung kleinerer Injektions-

dosen ist es auch *Klinge* und *Vaubel* nicht gelungen, allergisch-hyperergische Gefäßveränderungen zu erzielen. Es wurde deswegen auch bei meinen Versuchsanordnungen erstrebt, die anaphylaktischen Gewebsveränderungen durch Injektion kleiner Dosen des entsprechenden Antigens zu erreichen.

II. Versuchsanordnung zur Lokalisierung der allergisch-hyperergischen Entzündung.

1. Lokalisation durch thermische Reize.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß infolge thermischer Gewebeschädigungen in Form von Hitze oder Kälte Störungen in der Durchblutung der entsprechenden Gefäßbezirke statthaben. So folgt bei

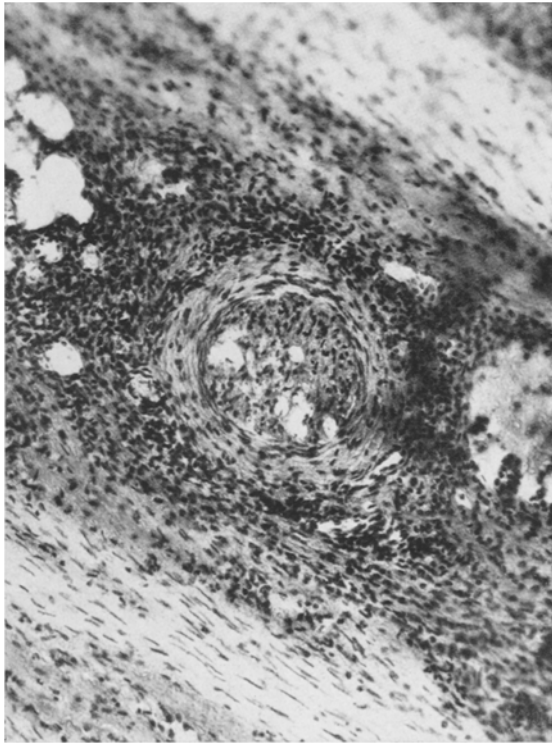


Abb. 3. Produktive, obliterierende Intimaentzündung einer kleinen Arterie, starke perivaskuläre Entzündung. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Hitze.)

lokaler Hitze- oder Kältewirkung der anfänglichen Kontraktion der Capillaren des von dem thermischen Reiz getroffenen Gewebsbezirkes bald eine starke Dilatation. Beide Veränderungen, sowohl die Kontraktion als auch die Dilatation der Gefäße können eine Stase im Gefolge

haben. Um nun die lokalisatorischen Wirkungen dieser thermischen Reize auf die hyperergische Entzündung zu untersuchen, wurden folgende Versuche vorgenommen:

Es wurden 10 Kaninchen, die 5mal alle 5 Tage subcutan durch 2 ccm Schweineserum sensibilisiert waren, als intravenöse Erfolgsinjektion

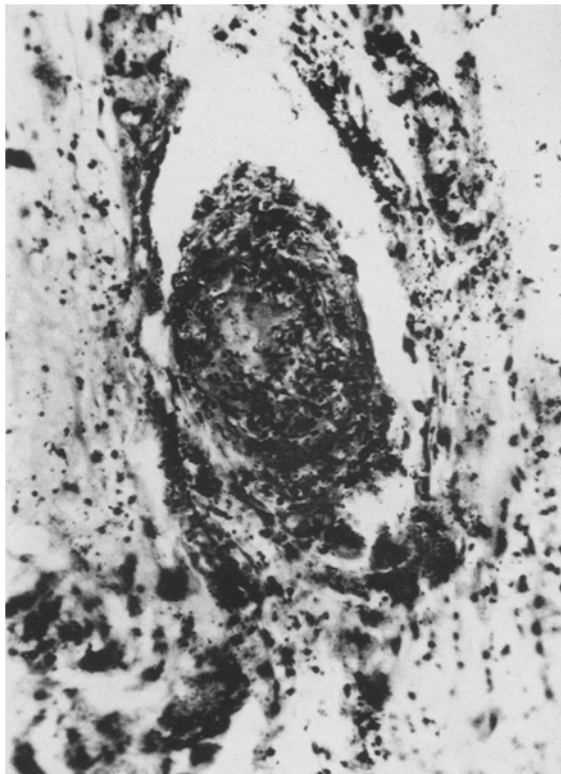


Abb. 4. Thrombosierendes Intimagranulom mit zentraler fibrinoider Nekrose.
(Allergisch-hyperergische Entzündung durch Hitze.)

5 ccm Schweineserum in die Venen des einen Ohres eingespritzt, während das andere Ohr für die Dauer von $\frac{1}{2}$ Stunde in Wasser von 40° gehalten wurde. Nach 3 Tagen wurden 5 Tiere durch Nackenschlag getötet und die schon makroskopisch stark entzündlich veränderten Ohren histologisch untersucht. Die mikroskopische Untersuchung zeigte vorwiegend pseudoeosinophile Entzündungsherde, fibrinoide Verquellung des Bindegewebes mit teilweisem Übergang in fibrinoide Nekrose, subendotheliale Verquellungen und zellige Entzündungen der Gefäßwände, alles in allem das Bild einer anaphylaktischen Entzündung mit starker Beteiligung der Gefäßwände. Bei den 5 anderen Tieren, die erst nach 14 Tagen getötet

wurden, fand sich im entzündeten Gewebsbild das Vorherrschen der fibrinoiden Nekrosen. Von den Gefäßen zeigten einige thrombosierende Intimagranulome mit zentraler fibrinoider Nekrose (s. Abb. 4), andere das Bild einer starken produktiven obliterierenden Intimaentzündung mit starken perivaskulären Entzündungen (s. Abb. 3).

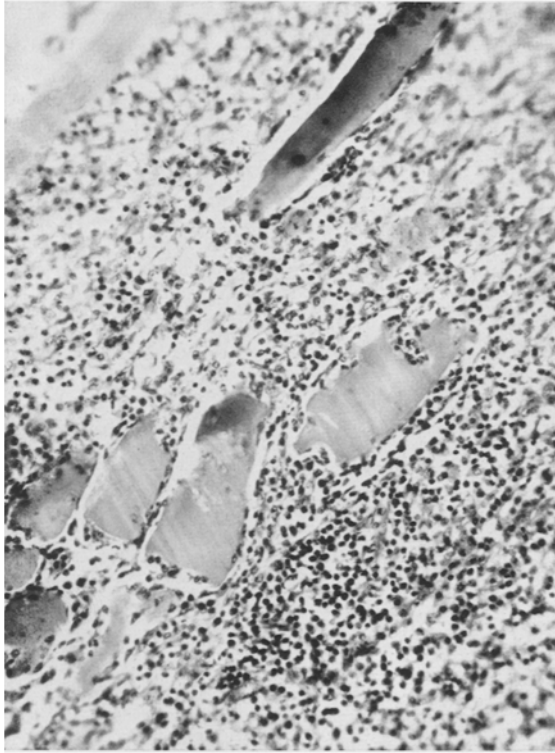


Abb. 5. Starke lymphocytäre Entzündung der Muskulatur mit wachsartiger Degeneration der Muskelfasern. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Kälte.)

Diese Versuchsanordnung hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem *Auerschen* Versuch, bei dem durch Xylolbestreichung eines Ohres eine allgemeine allergische Hyperergie auch an die Stelle der Gewebsschädigung, nämlich an das durch das Xylol hyperämisierte Ohr gebunden wird. *Klinge* hat ähnliches erreicht durch Entnervung eines Ohres und damit verbundener Hyperämie des Ohres beim allergischen Tier.

Die Untersuchung der lokalisatorischen Wirkung der *Kälte* wurde in folgender Weise vorgenommen:

10 entsprechend sensibilisierten Kaninchen wurden gleichzeitig mit der intravenösen Erfolgsinjektion von 5 ccm Schweineserum der rasierte

Oberschenkel einer $\frac{1}{2}$ stündigen Einwirkung von Kohlensäureschnee ausgesetzt. Alle Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, und zwar 5 nach 3 Tagen und die restlichen 5 nach 14 Tagen. Die Muskulatur des oberflächlich nekrotisch gewordenen Oberschenkels wurde mikroskopisch untersucht. Es fanden sich auch hier die Zeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung im Bindegewebe und an den Gefäßwänden bei teilweiser Zerstörung der Muskulatur und scholliger Entartung derselben (s. Abb. 5). Bei den Tieren, die nach 14 Tagen getötet wurden, fand sich eine starke interstitielle Myositis mit ausgedehnter Verkalkung nekrotischer Muskelabschnitte. Selbst bei den Tieren, die schon nach 3 Tagen getötet wurden, fanden sich vereinzelt Endothelproliferation und Verwerfung der Gefäßwandstruktur.

Entsprechende Kontrollversuche fielen sowohl bei der Anwendung des Hitze- als auch des Kältereizes negativ aus. Während bei der Anwendung der Hitze überhaupt keine nennenswerten morphologischen Veränderungen zutage traten, zeigte die Anwendung der Kälte bei unsensibilisierten Tieren nur geringgradige entzündliche Veränderungen ohne charakteristische Merkmale und ohne Beteiligung der Gefäße.

2. Lokalisation durch funktionelle Belastung.

Wenn man sich vor Augen hält, daß bei einfachen Injektionen des Antigens des entsprechend sensibilisierten Tieres die entzündlichen Veränderungen sich vornehmlich an den Gefäßen des Herzens finden, so liegt der Gedanke nahe, daß diese bevorzugte Lokalisation an den Gefäßen des Herzens mit der dauernd funktionell gesteigerten Beweglichkeit des Herzens und der damit verbundenen vermehrten Blutfülle gegenüber anderen Organen in Zusammenhang steht. Ausgehend von dieser Vorstellung habe ich gemeinsam mit *Waalder*, Oslo, Versuche angestellt, ob bei gesteigerter Herztätigkeit gegenüber der Norm die hyperergischen Veränderungen in kürzerer Zeit und mit kleineren Injektionsdosen an den Ort der funktionellen Belastung, in diesem Falle an die Gefäße des Herzens zu bannen sind. Die Versuche sind positiv im Sinne der Fragestellung ausgefallen; es haben sich sogar darüber hinaus an den bei der Versuchsanordnung ebenfalls funktionell überbelasteten Lungenarterien typische allergisch-hyperergische Arteriitiden erzeugen lassen.

Es wurden von 30 Kaninchen 10 mit Schweine- und 20 mit Pferdeserum in der üblichen Weise subcutan sensibilisiert. Die Tiere wurden in engen Käfigen gehalten, um ihre Bewegungsmöglichkeit einzuschränken. Die sensibilisierten Kaninchen wurden dann in einer elektrisch betriebenen Lauftrommel 5—10 Min. laufen gelassen, teils nach dem ihnen unmittelbar vor dem Laufenlassen die intravenöse Erfolgsinjektion in Höhe von 1—2 ccm gegeben war, teils wurde die Erfolgsdosis direkt im Anschluß an das Laufen in der Lauftrommel den stark erschöpften Tieren ebenfalls

in Höhe von 1—2 cem des entsprechenden Serums intravenös eingespritzt. Tiere welche den Eingriff 3 Tage überlebt hatten, wurden 3 Tage nach dem Laufen durch Nackenschlag getötet. Makroskopisch zeigten die inneren Organe keine auffallenden Befunde, nur bei einem Tier war schon makroskopisch eine deutliche Perikarditis festzustellen, die sich mikroskopisch als allergisch-hyperergische Entzündung des

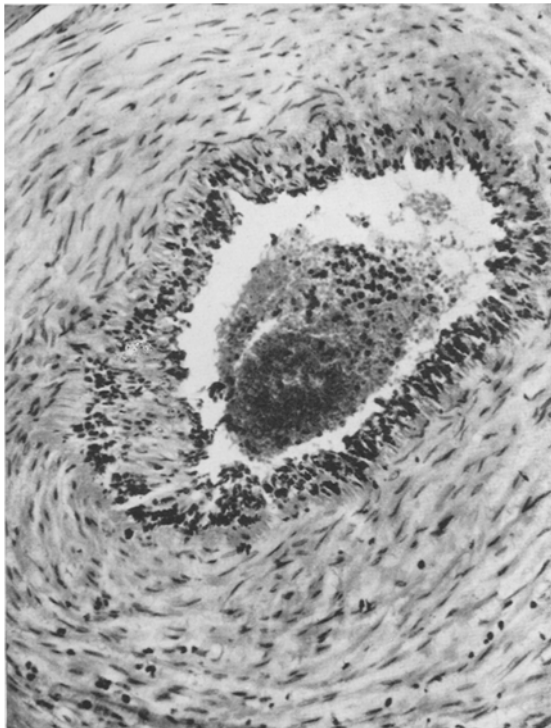


Abb. 6. In der Intima beginnende hyperergische Arteriitis einer Lungenarterie.
(Allergisch-hyperergische Entzündung durch funktionelle Belastung.)

Perikards mit sehr ausgedehnten fibrinoiden Infiltraten und Auflagerungen, zum Teil mit beginnender Granulombildung in den Infiltraten herausstellte. Die mikroskopische Untersuchung, die sich besonders auf Herz und Lungen erstreckte, ergab typische anaphylaktische Wandveränderungen der Lungen- und Coronargefäße, nämlich: bis in die Media reichende subendotheliale fibrinoide Verquellungen, teilweise mit beginnenden Granulombildungen, ferner ausgesprochene, die ganze Gefäßwand durchsetzende und diese zerstörende Granulombildungen (Abb. 6). Bei vielen Tieren konnten ausgedehnte verkalkte Nekrosen in der Herzmuskulatur und großzellige Granulome festgestellt werden. Bei einem

Tier zeigte sich eine fibrinoide Verquellung der Mitralklappe, wie sie schon von *Klinge* als typisch allergisch-hyperergische Gewebsreaktion beschrieben worden ist. Im ganzen betrachtet waren die anatomischen Veränderungen im Sinne einer hyperergischen Gewebsreaktion bei den mit Schweineserum behandelten Tieren ausgesprochener als bei den mit Pferdeserum behandelten, entsprechend den Versuchsergebnissen von *Junghans*, der eine größere Giftigkeit des Schweineserums gegenüber dem Pferdeserum nachweisen konnte. Die mikroskopische Untersuchung von Herz und Lungen von 4 sensibilisierten Tieren, denen je 2 ccm Serum intravenös eingespritzt wurde, ohne die Tiere in der Trommel laufen zu lassen, zeigten keine morphologischen Veränderungen.

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe kann man also feststellen, daß es bei einer Reihe von sensibilisierten Tieren gelungen ist, durch intravenöse Injektion von nur 1—2 ccm des entsprechenden Serums und gleichzeitig erhöhter funktioneller Beanspruchung des kleinen Kreislaufes, den hyperergischen Gewebsschaden an den Ort der funktionellen Überbeanspruchung zu bannen.

3. Lokalisation durch sog. Cytotoxine.

Die Wirkung der sog. Cytotoxine, d. h. Antikörper, die bei der Injektion verschiedener tierischer Zellen entstehen und auf die betreffenden körpereigenen Zellen schädigend wirken, ist in dieser Schädigung der entsprechenden Parenchymzellen von allen Untersuchern erblickt worden. Zum 1. Male wurde durch *Masugi* in einer groß angelegten Versuchsreihe die Wirkung der Cytotoxine auf die Capillaren des entsprechenden Organs untersucht und als die wesentliche Wirkung der Cytotoxine eine Capillaralteration festgestellt. Die Untersuchungen *Masugis* befaßten sich mit den Cytotoxinen der Nieren, den Nephrotoxinen, und mit denen der Leber, den Hepatotoxinen.

Es wurden von *Masugi* Kaninchen durch Rattennieren bzw. -lebern intraperitoneal immunisiert. Das Serum der so behandelten Kaninchen, das durch die Immunisierung ein Antiserum gegen Rattennieren bzw. -lebern geworden war, wurde wiederum Ratten intravenös eingespritzt. Bei den in dieser Weise mit nephrotoxin- bzw. hepatotoxinhaltigem Serum gespritzten Ratten hat *Masugi* ausgedehnte Veränderungen am Capillarsystem der entsprechenden Organe gefunden. Die mit dem Nephrotoxin erzielten Nierenveränderungen hält *Masugi* für identisch mit dem anatomischen Bild der Glomerulonephritis. In einer anderen Versuchskombination, bei der *Masugi* Enten mit Kaninchennieren immunisierte und das nephrotoxinhaltige Entenserum wiederum Kaninchen einspritzte, zeigten die Kaninchen ebenso wie die Ratten des ersten Versuches eine starke Schädigung der Glomeruli.

Eine Bedeutung der sog. Cytotoxine für die Entstehung einer Organschädigung, beispielsweise der Nephrotoxine für eine Nierenschädigung,

kann für die menschliche Pathologie nur dann bestehen, wenn solche Schädigungen durch *Autocytotoxine* zustande kommen, d. h. auf die Versuchstechnik angewandt, daß bei Sensibilisierung mit artgleichen Organen bei den sensibilisierten Tieren entsprechende Organschädigungen auftreten. Eine solche organschädigende Wirkung von Autocytotoxinen

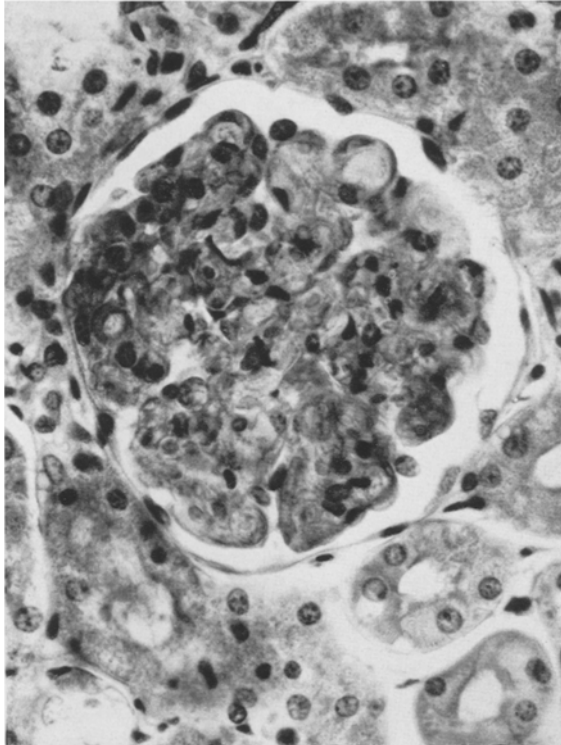


Abb. 7. Hyperämie und fibrinoide Thromben in kolbig aufgetriebenen Glomerulusendothelschlingen. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Cytotoxin.)

konnte aber bis jetzt nicht erzielt werden. Daß es Autocytotoxine gibt, haben *Löschke* und *Lehmann-Facijs* durch eine Präcipitinreaktion nachgewiesen.

Wenn man sich nun klar macht, daß in der Versuchsanordnung von *Masugi* den Erfolgstieren, d. h. den Tieren, denen das im Serum eines artfremden Tieres gebildete Cytotoxin eingespritzt wird, außer dem Cytotoxin als organgerichtetes Antigen auch noch bei diesen wiederholten Injektionen eine gewisse Menge artfremden Serumeiweißes injiziert wird, so ist in der Deutung seiner Versuche von *Masugi* selbst nur die Wirkung des Cytotoxins berücksichtigt. Die mögliche Wirkung des wiederholt gleichzeitig eingespritzten Serums wird dabei nicht bewertet.

Von dieser möglichen Wirkung des gleichzeitig eingespritzten artfremden Serums ausgehend haben *Klinge* und ich den Versuchsergebnissen von *Masugi* eine andere Deutung gegeben und darüber bereits auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1935 berichtet.

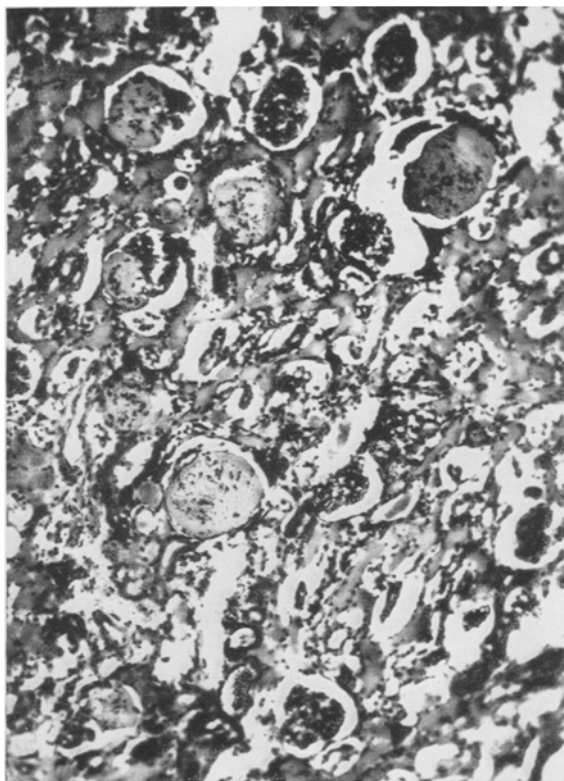


Abb. 8. Totale Nekrose zahlreicher Glomeruli und Untergang des tubulären Apparates der Niere. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Cytotoxin.)

Wir glauben, daß die Alteration der Glomeruli eine Wirkung des wiederholt eingespritzten artfremden Serums ist, und daß die Wirkung des Cytotoxins, in diesem Fall des Nephrotoxins, nur in einer lokalisierenden Wirkung besteht.

Um diese Deutung durch den Tierversuch zu stützen, habe ich im ganzen 60 Kaninchen in Abständen von 3—5 Tagen, bis zu 30mal jedesmal 10 ccm eines Kaninchennierenbreies intraperitoneal eingespritzt. Gleichzeitig wurden die Kaninchen durch wiederholte intravenöse Injektionen von jedesmal 2 ccm Schweineserum sensibilisiert, um dann gegen Ende der Nierensensibilisierung eine Erfolgsdosis intravenös von 5 ccm Schweineserum zu erhalten. Sehr viele Kaninchen haben diese

Eingriffe nicht überstanden und sind im Laufe der Versuche eingegangen. Nur 4 Versuchstiere haben eine 30malige intraperitoneale Nierenbreiinjektion und die gleichzeitige Schweineserumsensibilisierung überstanden. Die im Laufe der Behandlung gestorbenen Kaninchen haben wohl vereinzelt Hyperämie und fibrinoide Thromben in kolbig auf-

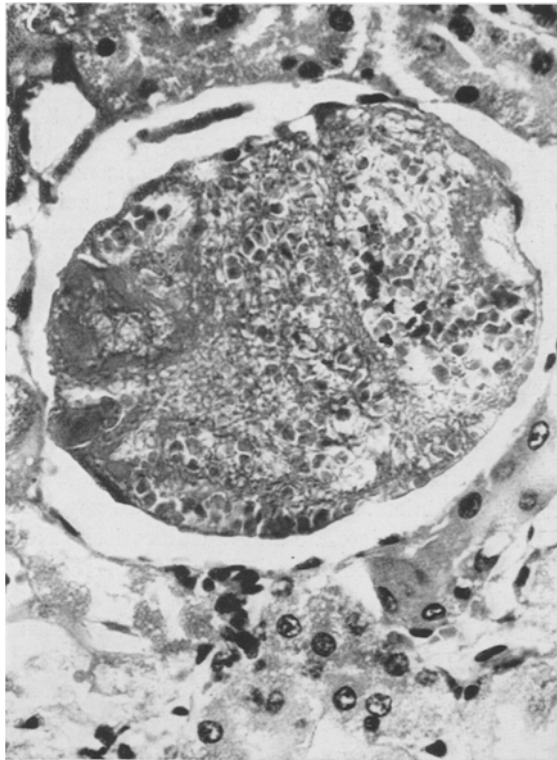


Abb. 9. Glomerulonekrose, fibrinoide Zerstörung der Endothelwände, innerhalb der nekrotischen Endothelwände reichlich Erythrocyten erkennbar. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Cytotoxin.)

getriebenen Glomerulusschlingen (s. Abb. 7) oder ein homogenes Kapsel-exsudat und hyaline Zylinder in den Harnkanälchen gezeigt, Veränderungen, die wir zuerst nicht mit Sicherheit als Versuchsergebnis werteten. Als sich aber bei den letzten 4 Tieren sehr ausgesprochene Veränderungen an den Nieren, insbesondere an den Glomeruli zeigten, war es berechtigt, auch die weniger ausgesprochenen Veränderungen bei den anderen Versuchstieren im Sinne der Fragestellung zu deuten. Worin bestehen nun diese Veränderungen, die sich bei den am längsten behandelten Tieren fanden? Einmal in Veränderungen an den Glomeruli und an den Arteriolen und ferner in solchen an den Harnkanälchen. Die Glomeruli zeigen

Stasen einzelner Capillarschlingen, herdförmige oder vollständige Nekrose der Knäuel (Abb. 8, 9). In 2 Fällen, die am längsten gelebt haben, waren zellreiche Wucherungen der Kapselendothelien in Form sog. Halbmondbildung zu sehen. Um die Arteriolen, die stellenweise die Zeichen einer beginnenden hyperergischen Arteriitis zeigen, finden sich kleinzellige Infiltrationen. Die Hauptstücke der Harnkanälchen sind mehr oder weniger hyalin entartet.

Auch die Wirkung der Hepatotoxine wurde in ähnlicher Versuchsanordnung an 20 Kaninchen untersucht. Es wurden die Tiere mit Kaninchenleberbrei intraperitoneal immunisiert und gleichzeitig eine intravenöse Schweineserumsensibilisierung vorgenommen. Die Wirkung der Hepatotoxine, die ohne gleichzeitige Serumsensibilisierung keine Gewebsveränderungen im histologischen Leberbild zeigt, erzeugte bei gleichzeitiger Seruminjektion Schwellung der *Kupfferschen* Sternzellen, hyaline Entartung der Parenchymzellen, vereinzelt Fibrinthromben in den Lebercapillaren, bei ausgesprochenere Schädigung der Leber abwechselnd anämische und hyperämische, kontrahierte oder erweiterte Lebercapillaren, mit Stase einhergehend, und bis zur völligen Nekrose größerer Leberabschnitte fortschreitende Parenchymschädigung.

4. Lokalisation durch Hormone.

In weiteren Versuchen wurden kreislaufwirksame Hormone mit der Serumhyperergie kombiniert. Es wurden Versuche angestellt mit Hypophysin, das die blutdrucksteigernde und antidiuretische Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons enthält, und mit Suparenin in der Verdünnung 1:1000.

Es wurden 20 Kaninchen alle 3 Tage 2 ccm Pferdeserum intravenös und gleichzeitig 50 Einheiten Hypophysin subcutan eingespritzt. Nach der dritten Injektion bekamen einige Tiere einen protrahierten Shock. Die dem Shock erlegenen Tiere zeigten folgenden anatomischen Befund: Makroskopisch waren keine Veränderungen zu erkennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab am Gehirn teils erweiterte Gefäße mit Stase und Verklumpung der roten Blutkörperchen, teils Blutleere, offenbar kontrahierte Capillaren, keine Ringblutungen. In den Nieren fand sich eine mehr oder weniger ausgedehnte albuminöse Degeneration der Epithelien der Harnkanälchen, mit hyalinen und fibrinösen Zylindern in ihren Lichtungen. An den Glomeruli fanden sich blasige Auftreibungen der Endothelschlingen, teilweise mit verklumpten Erythrocyten angefüllt, in den Kapselräumen fibrinöse Ausschwitzungen, die Endothelschlingen zum Teil auseinanderdrängend. In der Leber einige Abschnitte ganz ohne pathologische Veränderungen, in anderen Partien erkennt man Erweiterung der Capillaren, besonders in der Peripherie der Leberläppchen, in ihren Lichtungen entweder reichlich zum Teil zusammengeinterte Erythrocyten, hyaline oder fibrinöse Thromben, an einigen

diesen Capillarstörungen nahe liegenden Leberzellen eine albuminöse Entartung des Protoplasmas. Die Lungen zeigen ein geringgradiges Ödem, die übrigen Organe sind o. B.

Tieren, welche nach der dritten Injektion nicht am Shock eingegangen waren, wurden entweder intravenös oder intraperitoneal 5—10 ccm als

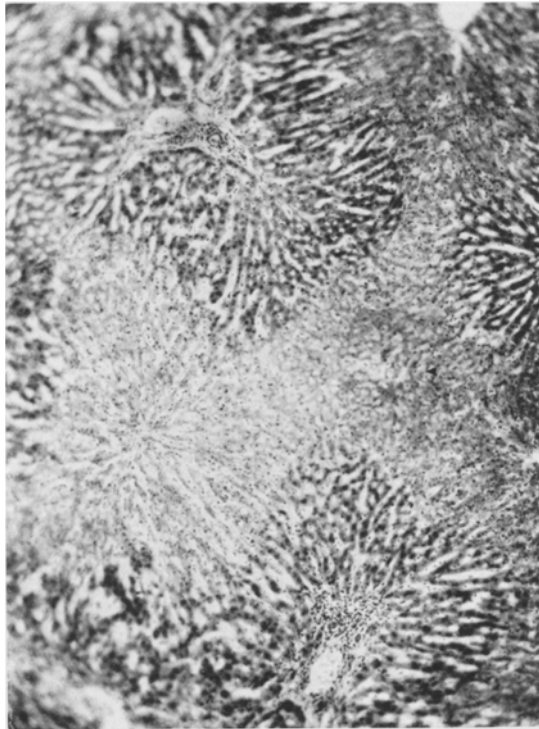


Abb. 10. Landkartenartige Nekrosenbildung in der Leber. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

Erfolgssdosis und gleichzeitig wiederum 50 Einheiten Hypophysin subcutan, intravenös oder intraperitoneal eingespritzt. Die Tiere, welche daraufhin einen Shock bekamen und eingingen, unterschieden sich in ihrem anatomischen Befund nicht sonderlich von denen, die bereits nach der dritten Injektion eingegangen waren. Unter den Kaninchen, welche in der Zeit von 4—10 Stunden nach der Erfolgsinjektion eingingen, zeigten die, welche die Erfolgssdosis intraperitoneal erhalten hatten, und unter diesen wiederum diejenigen, die nach der Erfolgssdosis am längsten lebten, die ausgesprochensten anatomischen Veränderungen. Makroskopisch fand sich an der Leber eine deutliche fleckige Zeichnung, abwechselnd hyperämische, dunkelrote und anämische, weißgelbliche Bezirke, außerdem feinste punktförmige Blutungen unter der Leberkapsel. Die Nieren

waren blaß, mit weißgelblichen Flecken, einige mit deutlich abgegrenzten infarktartigen Zirkulationsstörungen der Oberfläche. Die übrigen Organe ließen mit Ausnahme einiger herdförmigen Pneumonien mit bloßem Auge nichts Auffälliges erkennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab an den Lebern: bevorzugt in der Peripherie der Leberläppchen nebeneinander starke Erweiterung der Capillaren mit starker Kompression der benachbarten Leberzellen, Blutungen, hyaline und fibrinöse Thromben und teilweise oft unvermittelte, scharf gegen das Gesunde abschneidende



Abb. 11. Intimapolster der Aorta. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

anämische Nekrosen des Parenchyms. An den Nieren Zellanhäufungen um kleinste Arteriolen und um die Vasa afferentia, subendotheliale, knopfartig ins Lumen vorspringende Intimaverquellungen der kleinen Gefäße, kolbenartige Auftreibungen der Endothelschlingen der Glomeruli teils mit Stase und Verklumpung der Erythrocyten, teils mit hyalinen Thromben, fibrinöse Ausschwitzungen im Kapselraum, ausgedehnte albuminöse Degeneration der Nierenepithelien, besonders in den oberflächennahen Rindenabschnitten. Am Gehirn: Ödematöse Auflockerung der Hirnsubstanz, in den Capil-

laren hyaline und fibrinöse Thromben, bei Endothelschwellung und Intimaverquellung. In den Lungen finden sich Bilder vom einfachen Ödem bis zur Bildung herdförmiger, katarrhalischer Bronchopneumonien. Mit Ausnahme der hyperämischen Milz zeigen die übrigen Organe keine nennenswerten anatomischen Veränderungen.

Als weiteres in dieser Versuchsanordnung zu verwendendes Hormon schien mir das Adrenalin geeignet, da es außer seiner Wirkung auf Kontraktion und Dilatation der Gefäße auch die Fähigkeit besitzt, eine vermehrte Durchlässigkeit der Endothelien zu erzeugen. Es wurden 14 Kaninchen alle 3 Tage je 2 ccm Pferdeserum intravenös und 2 ccm Sol. supraren. 1:1000 subcutan eingespritzt. Weiteren 10 Kaninchen wurden gleichzeitig mit den intravenösen Pferdeseruminjektionen in Höhe von 2 ccm von einer Sol. supraren. 1:1000 0,2 ccm intravenös eingespritzt. Die Injektionen wurden im ganzen 5mal angewendet und die behandelten

Tiere dann durch Nackenschlag getötet. Die Tiere, bei denen gleichzeitig mit dem Serum das Suprarenin intravenös in die Ohrvenen eingespritzt wurde, unterschieden sich von den Tieren, denen das Suprarenin subcutan eingespritzt wurde, dadurch, daß sich bei ersteren nach der zweiten Injektion die Ohren, in deren Venen artfremdes Serum und Adrenalin eingespritzt war, sehr stark entzündeten. Diese Entzündung schritt im

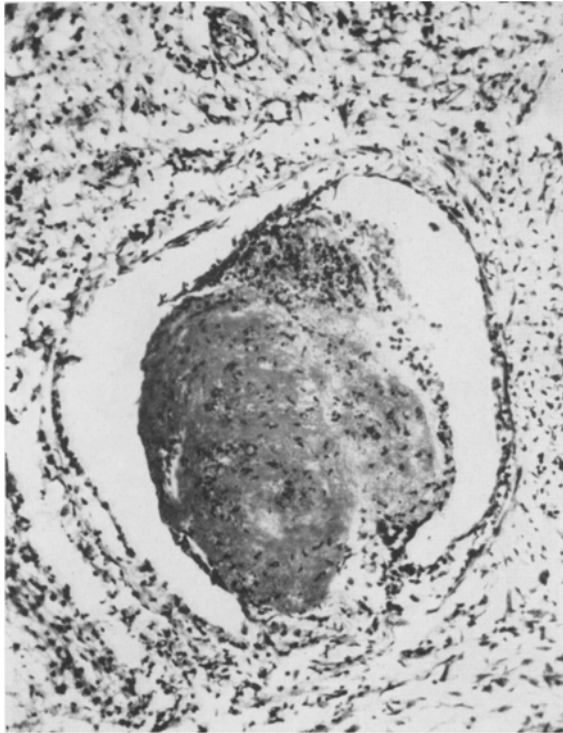


Abb. 12. Knopfartig der Intima aufsitzender fibrinoider Thrombus.
(Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

Laufe der Behandlung bis zur völligen Nekrose fort. Bei der Sektion 3 Tage nach der letzten Injektion fanden sich makroskopisch nur Veränderungen an den Ohren, an den Lebern und an den Aorten. Die Ohren waren im Laufe der Behandlung auch bei den Tieren, denen das Adrenalin subcutan eingespritzt war, geschwollen und die Gefäße thrombosiert, allerdings nicht so hochgradig wie bei den Tieren, bei denen sich bei gleichzeitiger intravenöser Injektion des Adrenalins die Entzündung bis zur völligen Nekrose steigerte. Die Lebern waren sehr geschwollen, die Oberfläche bunt gelbrotfleckig. Die Aorten zeigten eine hochgradige Verhärtung, mit geschwürigem Aufbruch der Kalkplatten und stellenweise

aneurysmatische Erweiterung. Mikroskopisch fanden sich an den Aorten größere und kleinere von entzündlichen Infiltrationen umgebene Verkalkungen der Aortenwand, ferner subintimale Granulome und zellige Intimapolster (Abb. 11). An den Ohren fanden sich alle Stadien der hyperergischen Entzündung mit starker Beteiligung der Gefäße, auch der

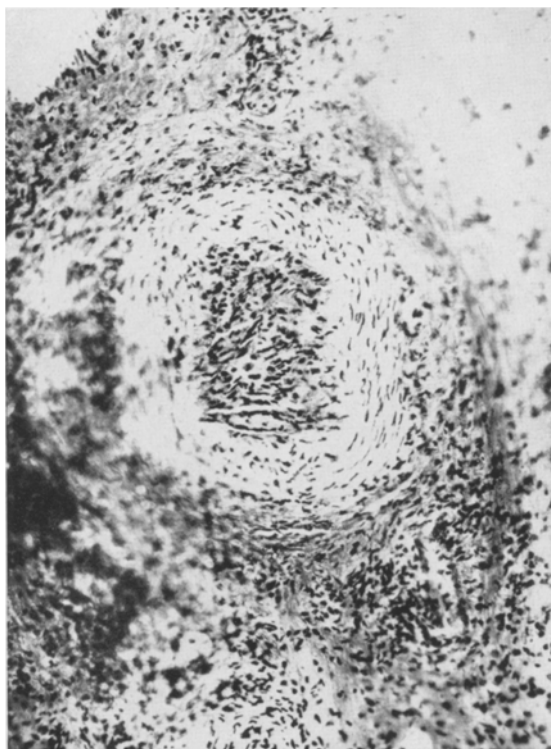


Abb. 13. Obliterierende Intimaentzündung einer Arterie, in der Umgebung entzündlicher Infiltration. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

Arterien, in Form obliterierender Intimaentzündungen und fibrinoider Thrombosen (Abb. 12, 13). Die Lebern waren von herdförmig scharf begrenzten Nekrosen (Abb. 10) durchzogen, die an die Veränderungen der mit Hepatotoxin und mit Hypophysin behandelten Tiere erinnerten. Am Herzen und an den Lungen zeigt sich das Bild der Arteriitis mit allen Formen der allergisch-hyperergischen Gefäßentzündung, mit Ablösung der Endothelien und subintimaler, fibrinoider Verquellung, mit teilweise fibrinoiden, teilweise mehr zellreichen Entzündungen der Intima (Abb. 14) mit beginnender Granulombildung und stellenweise unter dem Bild einer vollkommen obliterierenden Endarteriitis (Abb. 15).

Bei 5 Tieren, die nur dem Serumhyperergieversuch ausgesetzt waren, und bei weiteren 5 Kaninchen, denen ausschließlich Adrenalin intravenös oder subcutan eingespritzt wurde, konnten innerhalb der gleichen Versuchszeit keine Veränderungen erzielt werden.

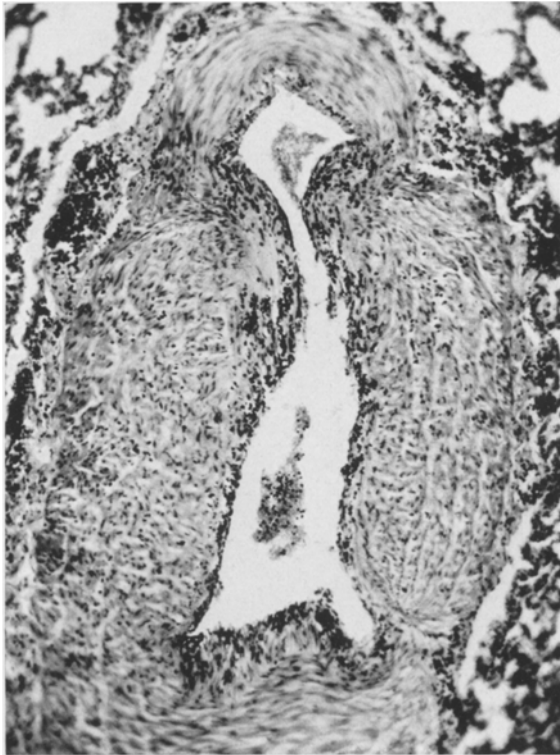


Abb. 14. Teils fibrinoide, teils mehr zellreiche Entzündung der Intima einer Lungenarterie. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

5. Lokalisation durch pharmakologische Reizmittel.

Obschon die Hormone in der gegebenen Form ja auch als pharmakologische Reize zu werten wären, habe ich doch noch mit Reizen, denen eine ausgesprochenere pharmakologische Bedeutung zukommt, das Serumhyperergieexperiment kombiniert.

Da das Coffein nicht nur eine erweiternde Wirkung auf die Kranzgefäße des Herzens besitzt, sondern auch auf die Nierengefäße erweiternd wirkt, war diese pharmakologische Substanz besonders geeignet, die lokalisierende Wirkung bei der anaphylaktischen Entzündung darzutun.

In Abständen von 3 Tagen wurden 10 Kaninchen gleichzeitig 5 ccm Pferdeserum und 5 ccm einer 10%igen Coffeinelösung intraperitoneal im

ganzen 5mal eingespritzt. 3 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Makroskopisch fielen bei der Sektion nur die etwas geschwollenen Nieren auf. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine ausgesprochene allergisch-hyperergische Coronararteriitis, zum Teil mit beginnender Granulombildung. An den Nieren

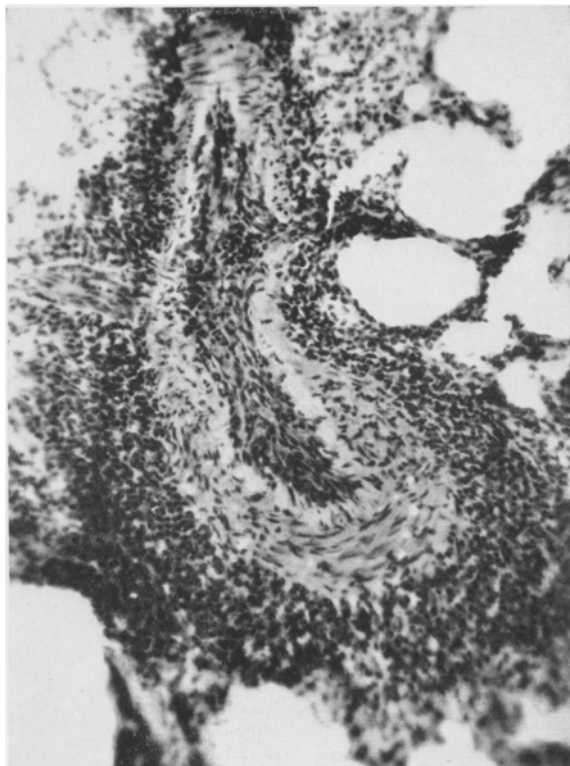


Abb. 15. Vollkommen obliterierende Endarteriitis einer Lungenarterie mit starker perivaskulärer Entzündung. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Adrenalin.)

fanden sich perivaskuläre Entzündungen um kleine Nierenarterien, verschiedentlich Abstoßung der Endothelkerne und fibrinoide Auflockerung der Wand kleiner Arterien. Die Glomeruli zeigten einen teilweisen fibrinoid-nekrotischen Zerfall (Abb. 16).

3 Kaninchen wurde ohne morphologischen Erfolg ausschließlich die gleiche Menge Coffein in den gleichen Zeitabständen eingespritzt.

Da infolge seiner pharmakologischen Wirkungen auf die Vasomotoren dem Alkohol auch eine praktische Bedeutung zukommt, wurde auch die lokalisierende Wirkung des Alkohols auf die hyperergische Entzündung untersucht. 10 Kaninchen wurden in Abständen von 3 Tagen 10 ccm

eines 20%igen Alkohols mit der Magensonde eingespritzt. Gleichzeitig wurden den Tieren 5 ccm Pferdeserum intraperitoneal injiziert. Diese gleichzeitige Einspritzung von Alkohol und Serum wurde im ganzen 5mal wiederholt. 3 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Die meisten Tiere, die im Laufe der Behandlung

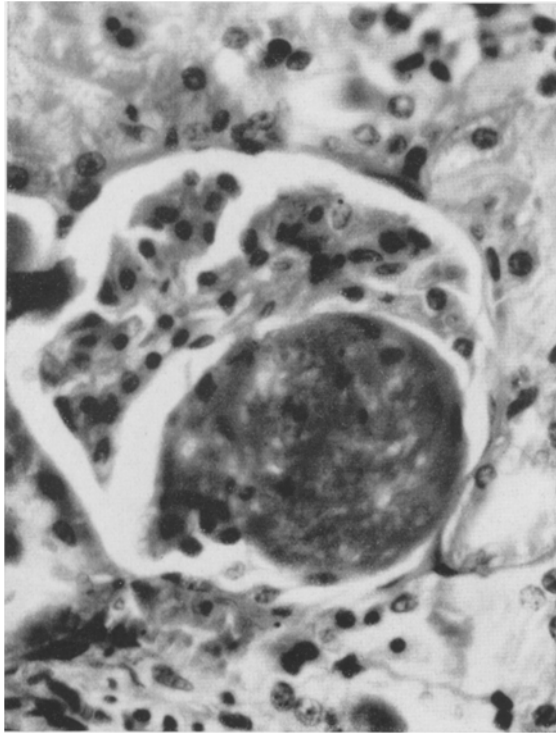


Abb. 16. Partielle fibrinoide Glomerulonekrose. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Coffein.)

einen Durchfall bekamen, hatten eine hämorrhagisch-nekrotisierende Gastroenteriitis. Mehrere Versuchstiere hatten ausgesprochene wallartig begrenzte Magengeschwüre. Die mikroskopische Untersuchung der Magengeschwüre zeigte eine teils fibrinoide, teils zellreiche Infiltration des Geschwürgrundes, ferner fanden sich an den Gefäßen in der Umgebung der Geschwüre Gewebsbilder von hyperergischer Arteriitis und fibrinoider Thrombose der Begleitvenen.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß die pathologischen Veränderungen der Organe fast ausnahmslos die charakteristischen Merkmale der

allergisch-hyperergischen Entzündung tragen. Da die Schädigungen in den meisten Fällen in den Gefäßwänden oder bei den nur aus Endothelien bestehenden Capillaren in den subendothelialen Bezirken sich befinden, und gegebenenfalls die Veränderungen auf bestimmte Organe, auf die die Reizwirkung gerichtet ist, beschränkt sind, sind die Versuchsergebnisse

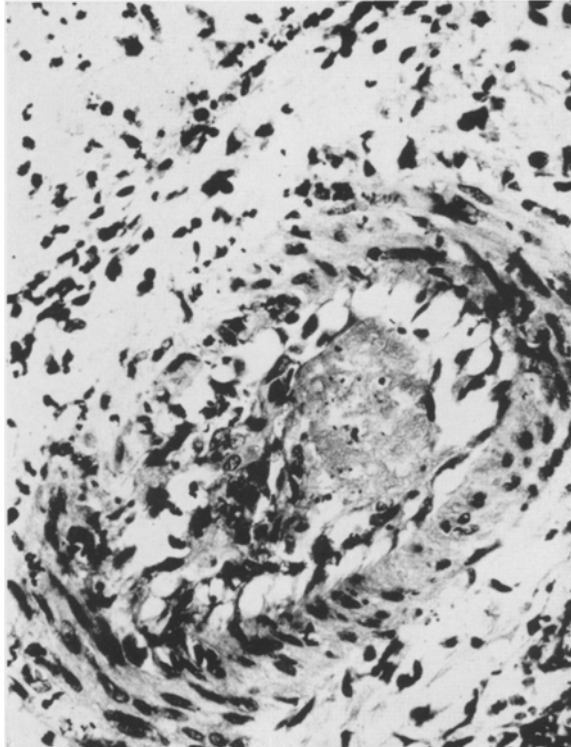


Abb. 17. Ausziehung der Endothelzellen mit teilweiser Granulombildung und fibrinoider Thrombose. (Allergisch-hyperergische Entzündung durch Coffein.)

als positiv im Sinne der Fragestellung zu deuten: *Es gelingt im Tierversuch durch verschiedenartige für die Allergie unspezifischen Reize eine spezifische Allergie in bestimmter Richtung wirksam werden zu lassen.*

Es erhebt sich nun die Frage, wie man dieses Wirksamwerden eines Antigens nach Überwindung der Endothelsperre auch begrifflich im Allergieproblem unterbringen kann.

Ich glaube nicht, daß man für dieses Geschehen die von *Moro* und *Keller* einerseits und von *Urbach* andererseits aufgestellten Begriffe der Parallergie und Metallergie so ohne weiteres heranziehen kann. Denn unter Parallergie versteht man, daß während eines allergischen Zustandes oder bei ausgiebigen Allergieschwankungen der Körper auf einen zweiten

Reiz (Allergen) leichter und schneller mit einer Entzündung reagiert, als der nicht durch ein anderes Allergen schon umgestimmte Organismus. Da die Versuchsergebnisse in Form der hyperergischen Gewebsschädigungen, also in einer spezifischen Allergieform zutage treten, kann von einem leichteren und schnelleren Wirksamwerden irgendwelcher Reize keine Rede sein, vielmehr haben diese Reize erst eine spezifische Allergie wirksam werden lassen und entsprechend lokalisiert. Auch die von *Urbach* geprägte Metallergie, „daß in einem spezifisch sensibilisierten Organismus — wiederum eine reine Allergie vorausgesetzt — durch nachfolgende Antigene anderer Art (sog. Metallergene) spezifisch allergische Reaktionen hervorgerufen werden können“ kann beim Zustandekommen der Versuchsergebnisse nicht herangezogen werden. Denn in unserem Fall ist erstens die zeitliche Aufeinanderfolge der krankmachenden Faktoren nicht im Sinne der Metallergie gewahrt und zweitens ruft eine Schädigung allein (spezifische Allergie oder unspezifischer Reiz) nicht die erzielten anatomischen Bilder hervor.

Bei der Versuchsanordnung, in der ich durch thermische Reize am Kaninchenohr beim sensibilisierten Tier die anaphylaktische Entzündung auf das in diesem Falle der Hitzewirkung ausgesetzte Ohr lokalisieren konnte, habe ich auf die ähnlich gelagerten Verhältnisse beim *Auerschen* Versuch hingewiesen. *Auer*, der sensibilisierten Kaninchen kurz nach der Erfolgsinjektion die Ohren mit Xylol bestrich, sah schwere sich bis zur Nekrose steigende Entzündungen des Ohres und deutete diesen Vorgang als Selbstinjektion mit dem im Blute kreisenden Antigen infolge der durch die Xylolbehandlung eingetretenen Hyperämie. *Röbke* äußert sich in einer Fußnote zu seinem Referat über die Entzündung auf der 19. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft dahingehend, daß er diesen Vorgang für eine Summation der Reize hält. Dieser an sich naheliegenden Schlußfolgerung ist aber entgegenzuhalten, daß es in allen derartigen Versuchsanordnungen gelingt, eine entzündliche Reaktion zu erzeugen, die die charakteristischen Merkmale der hyperergischen Entzündung trägt, daß also eine ganz bestimmt geartete, immunbiologisch spezifische Entzündungsbereitschaft an ganz bestimmten Organen, Geweben oder Körperabschnitten wirksam gemacht werden kann. Die allergisch-hyperergische Entzündung ist in ihren Ausdrucksformen überall die gleiche, es sind ihr nur gewisse Schranken gesetzt in der Möglichkeit ihres Wirksamwerdens. Die Ursache des Inerscheintretens und die Lokalisation sind in den verschiedensten Reizen zu suchen, von denen einige in den beschriebenen Versuchsanordnungen die Möglichkeit einer solchen Auffassung bewiesen haben. Wenn es sich um eine Summation der Reize handeln würde, dann müßte man annehmen, daß infolge der Summation eine Steigerung der Erscheinungen sich einstellte. Das würde aber voraussetzen, daß bei einer Schädigung allein (entweder Serumüberempfindlichkeit oder unspezifischer Reiz) überhaupt irgendeine

anatomische Veränderung in Form eines leichteren Grades der hyperergischen Entzündung auftreten würde. Dies ist aber unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht der Fall. Weder mit der Serumhyperergie allein noch mit dem unspezifischen Reiz allein tritt überhaupt eine greifbare anatomische Veränderung auf. Und da, wenn bei der Kombination der beiden Faktoren eine pathologische Veränderung auftritt, das anatomische Bild voll und ganz der hyperergischen Gewebsreaktion entspricht, so liegt es nahe, die anatomische Veränderung als ausschließlich hyperergisch anzusprechen und in dem unspezifischen Reiz nur den Wegbereiter der hyperergischen Entzündung zu erblicken.

Ratschow, der sensibilisierte Kaninchen mit Kälte und Hitze behandelte, und als Erfolg hyperergische Veränderungen der entsprechenden Gefäßabschnitte sah, glaubt, daß durch die Sensibilisierung unerschwellige, exogene Reize zu nosologischen Faktoren erhoben würden. Er glaubt also, daß durch die Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß die Kälte- und Wärmereize eher eine Schädigung auslösen könnten, als beim Normaltier. Es müßte dann nach dieser Vorstellung infolge einer Sensibilisierung der Organismus auf irgendwelche Schädlichkeit mit einer für eben diese Schädigungen charakteristischen Veränderung ansprechen. Das geschieht aber nicht, sondern es tritt immer eine typische allergisch-hyperergische Gewebsreaktion auf spezifischer immunbiologischer Grundlage zutage, die immer die gleiche ist, ganz abgesehen von dem schädigenden Faktor, der nur die Lokalisationsmöglichkeit und den Lokalisationsort bestimmt.

Es ist also festzustellen, daß die von *Moro* und *Keller* einerseits und von *Urbach* andererseits aufgestellten Begriffe der *Parallergie* und der *Metallergie* sowie die unter dem Begriff der *Summation von Reizen* einzuordnenden Auffassung *Ratschows*, die sich zum Teil mit der von *Röfle* aufgestellten *Pathergie* begrifflich deckt, für die Erklärung meiner Versuchsanordnung und ihrer Ergebnisse nicht herangezogen werden können.

Immerhin glaube ich, daß die den Begriffen der *Parallergie* und der *Metallergie*, sowie besonders dem diesen Begriffen übergeordneten Ausdruck *Pathergie* zugrunde liegenden Vorstellungen für die menschliche Pathologie außerordentlich bedeutungsvoll sind, zumal sie erst die Möglichkeit geben, auch pathologisch-anatomische Konstitutionspathologie im weiteren Sinne zu treiben. Man muß dabei von der Voraussetzung ausgehen, daß es sicherlich außer der im Plasma angelegten, angeborenen Konstitution noch erworbene konstitutionelle Faktoren gibt. Ein großes Teilgebiet dieser erworbenen abnormen Reaktionsfähigkeit kann vom Standpunkt der *Pathergie* aus wissenschaftlich angegangen werden. So ist die Möglichkeit geschaffen, die geweblichen Reaktionen des Einzelindividuums im Sinne einer Pathologie der Person zu untersuchen.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten sein, welche Ergebnisse auf dem übergeordneten Begriff der Pathergie aufgebaute Versuchsanordnungen zeitigen werden.

In bezug auf die von mir ausgeführten Versuche scheint es mir nicht angängig, die Ergebnisse einfach im Sinne einer Summation von Reizen zu deuten, derart, daß in einem allergischen Organismus irgendein Reiz andere Reaktionen als beim Normaltier hervorruft. Gewiß ist auch mit dieser Möglichkeit zu rechnen und sie wäre bedeutungsvoll genug für die menschliche Pathologie. Bei den von mir vorgenommenen Versuchen aber ist stets das Antigen der Vorbehandlung intravenös oder intraperitoneal eingespritzt in dem Augenblick, in dem die unspezifischen Reize angewandt wurden. Daraus muß gefolgert werden, daß es sich tatsächlich um eine wirkliche, spezifische Antigen-Antikörperreaktion handelt, die nur durch den unspezifischen Reiz ermöglicht wurde. In diesem Sinne spricht auch das feinere Gewebsbild der erzeugten Veränderungen: weist es doch alle morphologischen Kriterien der hyperergischen Entzündung auf.

Meine Versuche und ihre Ergebnisse muß ich daher als *lokalisierte spezifische Allergie* auffassen, weil die Versuchsanordnungen eine weitere Deutung nicht zulassen.

Von den erwähnten Möglichkeiten, die von mir erzielten Versuchsergebnisse innerhalb des übergeordneten Begriffs der *Pathergie* begrifflich einzuordnen: 1. Parallergie, 2. Metallergie, 3. Summation von Reizen, 4. Lokalisierte spezifische Allergie, muß ich mich ganz entschieden für die letztere aussprechen.

Es bliebe jetzt noch weiter die Frage zu beantworten, wie man sich das Wirksamwerden des Antigens an Hand der morphologischen Befunde vorstellen kann. Die hyperergische Arteriitis scheint mir, da sie vom Beginn bis zur vollständigen Ausbildung der entzündlichen Wandveränderungen in ihrem morphologischen Substrat beobachtet werden kann, geeignet zu sein, die Entstehung der hyperergischen Entzündung von der Blutbahn aus zu erfolgen.

Es sei nochmals daran erinnert, daß es so ohne weiteres nicht möglich ist, von der Blutbahn aus das eingespritzte Antigen mit den im entsprechend sensibilisierten Organismus gebildeten Antikörpern der Gefäßwand in Reaktion zu bringen, weil die Endothelien als Schranke zwischen im Blute kreisenden Antigen und den zellständigen Antikörpern der Gefäßwand stehen. Diese Endothelsperre zu überwinden ist die Aufgabe der unspezifischen Reize. Die unspezifischen Reize müssen die Endothelien so verändern, daß sie für das Antigen durchlässig werden. Daß die angewendeten unspezifischen Reize diese Fähigkeit haben, ist durch die Versuchsergebnisse bewiesen. Wie die Alteration der Endothelien vor sich geht, ist nicht so leicht zu entscheiden und ist auch sicher bei den

Einzelheiten verschieden. Ob die Wirkung über die Vasoconstrictoren und -dilatoren oder ob eine direkte Einwirkung auf die Endothelien statthat, ist beispielsweise beim Adrenalin nach den Angaben in der Literatur für beide Möglichkeiten bejahend beantwortet. Ob die Wirkung nun darin besteht, daß durch eine Gefäßerweiterung oder durch direkte Wirkung des unspezifischen Reizes eine vermehrte Endotheldurchlässigkeit erzielt wird, erscheint mir für die Fragestellung nicht so wichtig, es ist nur mit der gegebenen Tatsache zu rechnen, daß die Endothelien durch die unspezifischen Reize gegenüber der Norm vermehrt durchlässig werden.

Gelegentlich einer Untersuchung über die Grenzformen der Periarteriitis nodosa, über deren Morphologie die zusammenfassenden Arbeiten *Grubers* unterrichten, setzt sich *Klinger* mit den ätiologischen Möglichkeiten dieser Erkrankung auseinander. Er führt zwei um die Klärung der Ätiologie der Periarteriitis nodosa bemühte Richtungen an: Einmal die Untersuchungen *Rickers* und seiner Mitarbeiter, nach denen die Veränderungen allein durch am Gefäßnervensystem angreifende Reize erklärt werden sollen, während nach den Untersuchungen anderer in einer veränderten Reaktionslage des Organismus ein ausschlaggebendes ätiologisches Moment zu erblicken ist. Es sind aber diese beiden Möglichkeiten durchaus von einem Gesichtspunkt aus zu betrachten: *Durch Zirkulationsstörungen geschaffene Lokalisierung der Hyperergie.*

Die *Rickerschen* Vorstellungen von der überragenden Bedeutung der Gefäßnerven für das Zustandekommen der Zirkulationsstörungen kann man sehr wohl als Grundlage für die vorliegenden Versuche annehmen. Wenn man das *Rickersche* Stufengesetz, das besagt, daß verschieden schwache oder starke Reize durch wechselnde Einwirkung auf Vasodilatoren und Constrictoren in regelmäßiger Reihenfolge örtliche Zirkulationsstörungen zur Folge haben, auch nicht in vollem Umfange in der von *Ricker* angenommenen ausschließlichen Bedeutung anerkennen will, so gibt es doch wertvolle Anhaltspunkte für die Bedeutung des Gefäßnervensystems bezüglich des Zustandekommens von Veränderungen örtlicher Zirkulationsverhältnisse. Meine Versuchsanordnung und ihre Ergebnisse haben deutlich gezeigt, daß den durch Alteration des Gefäßnervensystems auftretenden Veränderungen der örtlichen Strömungsverhältnisse nur eine teilweise Bedeutung für das Zustandekommen der Versuchsergebnisse zukommt.

Nehmen wir nun an, daß durch einen elektiv wirkenden Reiz die Coronargefäße erweitert und ihre Endothelien durchlässig werden, so sieht man beim gleichzeitigen Vorhandensein eines Antigens im entsprechend sensibilisierten Organismus eine Reaktion des Antigens mit den Antikörpern eben dieser Gefäßwandabschnitte in folgender Reihenfolge sich abspielen:

In den jüngsten Präparaten ist die Intima stark geschlängelt. Auf den knopfartig ins Lumen vorspringenden Endothelabschnitten sitzen die Endothelkerne wie kleine Reiterchen auf, gelegentlich sind sie abgelöst. Unter den knopfartigen Vorsprüngen des Endothels finden sich der Media zu kleinste homogene fibrinoide Ausgüsse dieser Vorbuchtungen. In einem weiteren Stadium sieht man diese homogenen Ausgüsse zu einer subendothelialen fibrinoiden Verquellung zusammenfließen. Daran schließt sich dann das Übergreifen der fibrinoiden Verquellung auf die Media und die Entwicklung eines Granuloms aus großen protoplasmatischen Zellen an (Abb. 17). Man kann also verfolgen, wie der hyperergische Entzündungsprozeß in den subendothelialen Bezirken seinen Anfang nimmt und von der feinen Verquellung der Intima aus auf die übrige Gefäßwand übergreift und zum zellreichen granulomatösen Stadium ausreift. Es ist dieser Vorgang in Gegensatz zu stellen zu der Form der hyperergischen Gefäßentzündung, wo der Prozeß in dem lockeren Gewebe der Gefäßscheide beginnt und von außen her oder über den Weg der Vasa vasorum auf die Media der Gefäßwand übergreift. Daß dieser Unterschied der Auffassung von dem Entstehungsweg der hyperergischen Arteriitis wichtig ist, werden wir noch sehen bei der Besprechung der Beziehungen dieser experimentellen hyperergischen Gefäßwandschäden zu menschlichen Krankheitsbildern, wo z. B. bei der Thrombangitis obliterans der Beginn der Erkrankung in der Intima dazu geführt hat, eine allergisch-hyperergische Genese dieser Erkrankung abzulehnen, weil im gewöhnlichen Serumhyperergieexperiment der hyperergische Gewebsschaden nicht in der Intima seinen Anfang nimmt.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die Verbindung des immunbiologisch spezifischen Serumhyperergieexperimentes mit für die Allergie unspezifischen Reizen, die eine Durchlässigkeit der Endothelien überhaupt oder bestimmter Gefäßbezirke zur Folge haben, ein Wirksamwerden des im Blute kreisenden Antigens mit den zellständigen endothelialen und subendothelialen Antikörpern ermöglicht und eine hyperergische Entzündung zu erzeugen imstande ist, die von den subendothelialen Bezirken ihren Ausgang nimmt und auf die ganze Gefäßwand bzw. bei den Capillaren auf die subendothelialen Zellgewebe übergreifen kann.

IV. Beziehung der experimentellen Befunde zu entsprechenden Krankheitsbildern.

Ganz eindeutig und von vielen Seiten im Sinne eines tatsächlichen Zusammenhanges gedeutet sind die Beziehungen der hyperergischen Arteriitis zu den morphologisch gleichartigen rheumatischen Arteriitiden und der Periarteriitis nodosa.

Wie aber oben angedeutet, hat die bei der üblichen Versuchsanordnung des Serum-Hyperergieexperimentes erzeugbare Arteriitis, weil sie

nicht immer in der Intima ihren Anfang nimmt, dazu Veranlassung gegeben, eine Vergleichbarkeit der Thrombangitis obliterans mit der hyperergischen Arteriitis abzulehnen. Zwar weist *Jäger* in seinen ausführlichen Untersuchungen über Thrombangitis obliterans einerseits auf die Ähnlichkeit und Verwandtschaft mit den von *Klinge* als hyperergisch aufgefaßten rheumatischen Gefäßschäden hin, er stellt aber andererseits diese beiden Formen der Gefäßentzündungen deswegen in Gegensatz, weil bei der Thrombangitis obliterans vornehmlich die Intima der Gefäße und beim Rheumatismus hauptsächlich das adventitielle Gewebe und die Media der Gefäße beteiligt sind. Wenn nun einerseits die oben angeführten Versuche beweisen, daß durch besondere Maßnahmen (Kälte, Wärme, Adrenalin) eine hyperergische Gefäßwandschädigung nicht nur auf die Gefäßwand lokalisiert wird, sondern sie auch in der Intima beginnt, so kann man die Thrombangitis obliterans sehr wohl in den Betrachtungskreis der hyperergischen Entzündung mit einbeziehen, da andererseits gerade bei den an der Thrombangitis obliterans erkrankten Patienten in der Anamnese thermische Schädigungen oder Nicotinabusus, der ja bekanntlich eine vermehrte Adrenalinausschüttung zur Folge hat, sich feststellen lassen. Es wäre ferner festzustellen, daß die hyperergische Arteriitis als solche eine rheumatische ist, daß aber die Lokalisation und die Art der Ausbreitung in der Gefäßwand durch unspezifische Reize bedingt sind. Eine derartige Annahme erklärt auch, daß sehr viele Menschen, vielleicht sogar die Mehrzahl, infolge solcher in unserem Sinn lokalisatorisch wirkender Schädlichkeiten derartige Erkrankungen, deren hyperergische allergische Natur aus ihrem anatomischen Bild wahrscheinlich ist, nicht erleiden. Es ist eben nur ein gewisser Teil in einem allergischen Zustand, der wiederum bei den einzelnen Individuen eine ganz bestimmte Form und Stärke zeigt. Ist jemand aber Allergiker, also ein Mensch, der eine andere Reaktionslage seines Organismus, möglicherweise sogar die gesteigerte, die hyperergische Reaktionsform aufweist, so kann er infolge der obenerwähnten Schädlichkeiten an einer derartig bestimmt lokalisierten allergisch-hyperergischen Entzündung, in diesem Falle der Gefäßwände erkranken.

Über die Beziehungen, die das Hormon des Hypophysenhinterlappens zu der hyperergischen Entzündung hat, habe ich anderenorts in einer Arbeit „Allergie und Eklampsie“ die Ansicht vertreten, daß die anatomischen Veränderungen der Organe, besonders der Leber und der Nieren hyperergischer Natur seien, und daß die von *Fauvel*, *Anselmino* und *Hoffmann* als ursächlich für die Eklampsie angenommene Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons die anatomischen Veränderungen allein nicht erzielen kann, sondern nur als Wegbereiter die aus der fetalen Eiweißquelle resultierende Hyperergie lokalisiert. Durch das Vorhandensein zweier Faktoren (hormonale Störung und Hyperergie) wird auch das oft zu beobachtende umgekehrt proportionale

Verhalten der klinischen Erscheinungen der Eklampsie verständlich, wo bei heftigen Krampfanfällen und einem meist nur kurz dauernden Kranksein anatomisch sich keine Veränderungen zeigen, oder umgekehrt bei der Eklampsie ohne Krämpfe die anatomischen Veränderungen sehr ausgesprochene und typische sind. Bei kurzdauernder, schwerer Eklampsieerkrankung mit Fehlen anatomischer Veränderungen ist eben die Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons eine so plötzliche oder so große, daß beim Fehlen der allergischen Komponente oder bei der Kürze der Erkrankung es nicht zu greifbaren anatomischen Veränderungen kommen kann. Andererseits zeigen typische und ausgeprägte Krankheitsbilder, bei durch mangelnde oder gar fehlende Krämpfe charakterisiertem klinischem Krankheitsgeschehen, daß eine unter der krampferzeugenden Schwelle stattfindende Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion den Weg zur typischen Lokalisation bereitet.

Da sich aber auch bei den Versuchen mit Adrenalin und Serum-Überempfindlichkeit gleichfalls besonders in der Leber Nekrosen finden, die mit den eklamptischen Leberveränderungen eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen, ist daran zu denken, ob nicht bei allergisch-hyperergischer Gewebsdisposition Störungen im hormonalen Gleichgewicht in der Lage sind, beim Menschen derartige Veränderungen zu erzielen. Da wir gelegentlich von Sektionen, wo sich ausgedehnte Veränderungen beispielsweise der Schilddrüse in Form von parenchymatösen Adenomen, Basedow oder ausgedehnter Kolloidstruma, bei gleichzeitiger Schwangerschaft derartige an Eklampsie erinnernde Leberveränderungen gesehen haben, gewinnt diese Annahme an Wahrscheinlichkeit.

Ferner ist bei den im Klimakterium auftretenden Gelenkerscheinungen bei Anerkennung einer allergisch-hyperergischen Komponente dieser anatomischen Veränderungen der Gelenke an eine durch die Menopause bedingte Störung der inneren Sekretion und eine dadurch wirksam gemachte Hyperergie zu denken.

Andererseits können natürlich auch therapeutische pharmakologisch-hormonale Injektionen, wie *Rößle* in seiner 1933 gehaltenen *Leyden*-Vorlesung über Allergie und Pathergie unter anderem betont, als letzter pathogenetischer Faktor für die Entstehung von entsprechenden Nachkrankheiten bei hyperergischer Reaktionsbereitschaft in Frage kommen.

Wie die auf den endothelialen Apparat wirkenden Hormoninjektionen, so kommt natürlich auch anderen pharmakologischen Substanzen eine praktische Bedeutung für die Lokalisation einer allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion zu. Es kann nach den oben entwickelten Vorstellungen und Versuchsergebnissen natürlich nicht gleichgültig sein, ob bei allergisch-hyperergischer Reaktionsbereitschaft beispielsweise beim Rheumatismus durch Coffeininjektionen einer Coronararteriitis der Weg bereitet

wird. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß durch an sich therapeutische Coffeininjektionen mit der guten pharmakologischen Wirkung gleichzeitig durch Wirksamwerden des allergisch-hyperergischen Gewebsschadens eine entsprechend der pharmakologischen Wirkung lokalisierte pathologisch-anatomische Veränderung ausgelöst wird.

Ganz evident wird eine solche Möglichkeit, wenn man die anatomischen Organveränderungen betrachtet, die der schädigenden Wirkung des Alkohols zugesprochen werden. Wenn man bei derartigen anatomischen Veränderungen (Magengeschwür, Lebercirrhose) gleichzeitig berücksichtigt, daß in vielen Fällen, wo ein Alkoholabusus einwandfrei feststeht, solche Veränderungen vermißt werden und auf der anderen Seite derartige Erkrankungen auch ohne die Wirkung solcher Schädlichkeiten entstehen können, so liegt es nahe, entweder die ursächliche Bedeutung beispielsweise des Alkohols für die Pathogenese dieser Erkrankungen abzulehnen, oder aber anzunehmen, daß der Alkohol allein diese Veränderungen gar nicht hervorbringt, sondern daß noch etwas dazu kommen muß. Da es als erwiesen anzusehen ist, daß eine hyperergisch-allergische Komponente bei diesen Erkrankungen sehr oft zu finden ist, ist auch sehr mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der Alkohol *einer* von den Faktoren ist, die eine derartig lokalisierte hyperergische Gewebsreaktion zum Wirksamwerden und zur Auslösung bringen kann.

Es bleiben nun noch die Beziehungen zu besprechen, die die durch funktionelle Belastung und sog. Cytotoxine lokalisierten hyperergischen Entzündungen mit Krankheitsbildern beim Menschen haben. Der Tierversuch hat gezeigt, daß bei funktioneller Belastung des Herzens eine hyperergische Coronararteriitis schneller und intensiver zu erzeugen ist, als am nicht belasteten Herzen. Wenn man sich dann ferner vor Augen hält, daß auch beim hyperergischen Geschehen am Menschen sich der allergische Gewebsschaden mit Vorliebe am Herzen lokalisiert (rheumatische Carditis), so liegt die Vermutung nahe, in der gegenüber anderen Organen rein mechanisch gesteigerten Tätigkeit ein lokalisatorisches Moment zu erblicken. Da Untersuchungen in dieser Richtung ergeben haben, daß mit der Steigerung der Herztätigkeit eine Zunahme der Durchströmung verbunden ist und daß diese Coronarerweiterung durch eine hierbei vor sich gehende Veränderung im Adenosinphosphorsäurekomplex verursacht wird, ist anzunehmen, daß auch auf diesem Wege die hyperergische Coronararteriitis lokalisiert wird. Daß im Tierversuch sich bei funktioneller Belastung des kleinen Kreislaufes auch die Lungenarterien an der hyperergischen Gewebsentzündung beteiligen, dürfte vielleicht seine Parallele beim Krankheitsgeschehen am Menschen in der oftmals festzustellenden Pulmonalsklerose der an Mitralstenose Erkrankten, sowie der Kyphoskoliotiker mit altem Rheumastatus finden, zumal sicherlich nach den Untersuchungen *Klinges* ein gut Teil der Pulmonalsklerosen eine hyperergisch-rheumatische Entstehungsursache hat. Da

es im Verlauf der Versuche auch gelungen ist, zum erstenmal im Tierexperiment eine allergisch-hyperergische Perikarditis zu erzeugen, ohne direkte Einspritzung des Antigens in den Herzbeutel, so dürfte auch hier das mechanische Moment in Form der beschleunigten Herztätigkeit in lokalisatorischem Sinne wirksam gewesen sein. Diese Wahrscheinlichkeit findet ihre Anwendung auf die menschliche Pathologie, wenn man bedenkt, daß der größte Teil in Form von Sehnenflecken abgeheilten hyperergisch-rheumatischen Perikarditiden an den Stellen des Perikards sich finden, wo durch Reiben der Perikardblätter ein mechanisches Moment statthabte.

Darüber hinaus kann vermutet werden, daß die Lokalisation des hyperergisch-rheumatischen Gewebsschadens an die Gelenke und Muskeln des Menschen mit ihrer funktionell-mechanischen Mehrbeanspruchung gegenüber anderen Organen zusammenhängt.

Wenn wir bei der lokalisatorischen Wirkung der funktionellen Belastung des Herzens in einer Störung des Chemismus eines intermediären Stoffwechselproduktes, nämlich des veränderten Adenosinphosphorsäurekomplexes vermuteten, so können diese Untersuchungen über die als Nukleoside und Nukleotide bekannten Kernstoffwechselprodukte, da sie nicht organspezifisch wirken, nicht zur Erklärung der Wirkung der sog. Cytotoxine herangezogen werden. Vielmehr muß man annehmen, daß die spezifisch gerichteten Organeiweißspaltprodukte, wie das durch entsprechende Präzipitierungen sichergestellt ist, auch eine organspezifische Capillarwirkung haben. Haben wir doch zeigen können, daß frische Organpreßsäfte, in die Bauchhöhle eines Kaninchens eingebracht, im Laufe mehrfacher derartiger intraperitonealer Injektionen an den jeweils entsprechenden Organen Capillaralterationen erzeugen, die bei gleichzeitiger Anwendung des Serumhyperergieexperimentes eine lokalisierte hyperergische Gewebsreaktion erzeugen. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß diese infolge der Cytotoxinwirkung vorbereitenden Vorgänge durch die Wirkung organspezifischer Kernabbauprodukte zustande kommen. Auf die menschliche Pathologie angewandt, würden die experimentellen Ergebnisse vielleicht erklären können, warum an einmal von entzündlichen Prozessen befallen gewesenen Organen so leicht eine nachfolgende entzündliche Erkrankung wieder lokalisiert wird, also warum einmal geschädigte Organe so leicht von Rezidiven befallen werden, und möglicherweise auch, warum im Anschluß an zur allgemeiner Degeneration der Organe führenden Infektionskrankheiten nach mehr oder weniger längerer Zeit beispielsweise eine Nierenentzündung auftritt.

Da die obenerwähnte, nach den Untersuchungen von *Freund* und *Zipf* capillarerweiternde Adenosinphosphorsäure auch vermehrt in der Galle nach den Untersuchungen von *Rothmann* vorkommt, könnte man, vorausgesetzt, daß auch der Entstehung des Duodenalgeschwürs eine

hyperergische Gefäßreaktion zugrunde liegt, in der Adenosinphosphorsäure ein lokalisatorisches Moment für die Entstehung dieser menschlichen Erkrankung erblicken. Zumal könnte diese Vorstellung Licht bringen in die Pathogenese des bei Verbrennungen auftretenden Duodenalgeschwürs, da ja sowohl bei der Verbrennung eine Vergiftung mit organ-eigenem Eiweiß möglich ist und außerdem eine vermehrte Bildung von Adenosinphosphorsäure statthat.

V. Schlußbetrachtungen.

Wenn dieser Arbeit als Fragestellung zugrunde gelegt war, die Möglichkeiten zu untersuchen, durch die es gelingt, die experimentelle allergisch-hyperergische Entzündung in bestimmter Richtung zu lokalisieren, so kann man feststellen, daß es gelingt, durch die vielseitigsten Maßnahmen eine Lokalisation der hyperergischen Entzündung an bestimmte Organe oder Organsysteme herbeizuführen. An Hand der Versuchsergebnisse ist versucht worden, die Gewebsveränderung bei der hyperergischen Entzündung in ihrer Entstehung von der Blutbahn aus zu entwickeln und sie in ihrer Pathogenese gleichsam als die hämatogene Form der hyperergischen Entzündung festzulegen. Und zwar handelt es sich bei diesen Vorgängen um die Lokalisation einer ganz bestimmten, spezifischen Allergie, denn in den Versuchen ist jedesmal durch ein ganz bestimmtes Serum, also bei der Sensibilisierung durch ein spezifisches Antigen eine spezifische Entzündung hyperergischer Natur unter Zuhilfenahme entsprechender unspezifischer Reize lokalisiert worden. Es ist zwar die Ausdrucksform der hyperergischen Entzündungen in vielen Fällen die gleiche, durch was für eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion sie auch immer ausgelöst sein mag. Es finden sich stets ähnliche Gewebsbilder in Form fibrinoider Verquellung, Nekrose und Granulombildungen. Es ist also durch die Versuchsergebnisse nicht untersucht, ob eine — ganz allgemein aufgefaßt — allergische Konstitution den Körper auf irgendwelche unspezifische Reize hin in vermehrtem Maße anfällig macht, sondern einzig und allein sind die Lokalisierungsmöglichkeiten einer spezifischen Allergie untersucht.

Wenn ich von einer spezifischen Allergie spreche, so scheint es mir angebracht, eine genaue Formulierung des Begriffes der Spezifität in bezug auf die Allergie zu geben, da anscheinend gerade durch verschiedene Deutungen des Begriffes der Spezifität Unstimmigkeiten und Unklarheiten in die Diskussion über die Bedeutung der Allergie hineingekommen sind.

Angenommen ein Antigen A tritt in einem mit dem Antigen A sensibilisierten Organismus mit den infolge der Allergieentwicklung entstandenen Antikörpern A in Reaktion, so ist die Folge dieser Reaktion auf das Morphologische übertragen eine für A spezifische Gewebsreaktion.

Bei der Reaktion zwischen Antigen B und Antikörper B ist die Gewebsreaktion für B spezifisch. Beide Gewebsreaktionen A und B können in den Ausdrucksformen vollkommen gleich sein. Inwieweit diese an sich selbstverständlichen Tatsachen von Bedeutung sind, wird aus den später folgenden Ausführungen erhellen.

Weiterhin zeigen die Versuche, daß die Entstehung entzündlicher Veränderungen der Gewebe nicht an einen spezifischen Krankheitserreger in bakteriologischem Sinne gebunden zu sein braucht, sondern daß morphologisch nicht greifbare Stoffe wie Antigen und Antikörper, wenn sie in Reaktion miteinander treten, zu der hyperergischen Entzündung führen können. Es muß aber nochmals betont werden, daß die Antigen-Antikörperreaktion spezifischer Natur ist.

Wenn ich über allgemein-pathologische Fragen hinaus aus den Versuchsergebnissen eine Beziehung zu den verschiedensten Krankheitsbildern am Menschen abzuleiten versucht habe, so glaube ich nicht, daß mit dieser synthetischen Betrachtungsweise ein Rückschritt, wie *Aschoff* es bezeichnet, bestehend in einer Verwischung des ätiologischen Prinzips *Virchows* verbunden ist. Vielmehr zeigt gerade das Beispiel des Rheumatismus, von dem *Graeff* glaubt, daß er spezifisch sei, obgleich noch niemand diesen spezifischen Erreger gefunden hat, während *Klinge* nach seinen Untersuchungen ein allergisch-hyperergisches Geschehen festgestellt hat, daß beide Anschauungen sehr wohl ihre Berechtigung haben.

Klinge hat festgestellt, daß außer bei dem akuten fieberhaften Rheumatismus auch noch bei anderen sog. rheumatischen Erkrankungen ähnliche Gewebsbilder sich finden, die man durch eine experimentelle spezifische Allergie im Tierversuch nachahmen kann. Diese Befunde haben ihn dazu berechtigt, sowohl in dem akuten fieberhaften Rheumatismus, als auch in den unter dem weiter gespannten Begriff der sog. rheumatischen Erkrankungen zusammengefaßten Leiden den Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion zu sehen. Diese Zusammenfassung läßt die Möglichkeit eines spezifischen Erregers für den akuten fieberhaften Rheumatismus durchaus offen, wie *Klinge* das ja auch ausdrücklich *immer* betont hat. Sie gestattet aber auch, die Möglichkeit anzunehmen, daß verschiedene in ihrer immunbiologischen Reaktion allerdings spezifische Faktoren als Erreger in Frage kommen können. Wenn man sich also vorstellt, daß beispielsweise die rheumatischen Knötchen der Ausdruck einer allergischen Gewebsreaktion sind, so ist es sehr wohl vorstellbar, daß der Rheumatismus durch einen spezifischen Erreger bedingt ist, der in Form einer spezifischen hyperergischen Gewebsumstimmung diese für die hyperergische Entzündung charakteristischen Gewebsveränderungen hervorruft. Andererseits ist es aber auch einleuchtend, daß, wenn man von dem Endeffekt

ausgehend das rheumatische Granulom als den Ausdruck einer hyperergischen Gewebsreaktion ansieht, man dann zu dem Schluß kommt, daß bei Wahrung der immunbiologischen Spezifität der hyperergische Gewebsschaden schließlich auch durch die verschiedensten als Antigen wirkenden Erreger verursacht sein kann. Auch die Tierexperimente sprechen in diesem Sinn. Man darf nämlich nicht vergessen, daß alle bisher angestellten Tierversuche eine spezifische Allergie auslösen, und daß nur, weil eine spezifische Allergie A im Gewebsbild einer spezifischen Allergie B vollkommen gleichen kann, der Gedanke sich aufdrängte, daß eine spezifische Ätiologie damit verwischt würde. Wenn man sich aber weiter vorstellt, daß ein mit dem Allergen A sensibilisierter Körper Antikörper A bildet und bei Zufuhr von Allergen B nicht mit einer hyperergischen Entzündung antwortet, so ist dadurch sehr wohl eine spezifische Ätiologie gewahrt. Da nun aber eine Allergie A und eine Allergie B in ihrer hyperergischen Ausdrucksform vollkommen gleich sein können, wird man beide Vorgänge als hyperergische Entzündungen ansehen können, ohne sie ätiologisch in einen Topf zu werfen. Gemeinsam haben sie nur ihre allergisch-hyperergische Ausdrucksform, ohne durch eine gleiche Sensibilisierung ausgelöst zu sein. Genau so wird niemand auf die Idee kommen, die Tuberkulose und die Lues ätiologisch zu verwischen, nur weil beide sehr ähnliche Gewebsveränderungen auslösen können.

Weiterhin setzt sich *Aschoff* in einem Vortrag über die Ursachenforschung der Myocarditis rheumatica für die Spezifität der Noduli rheumatici ein und bezweifelt nach eigenen Erfahrungen, daß durch Abkühlung beim sensibilisierten Tier rheumatische Veränderungen gefunden werden. Er hat in eigenen von *Yasukawa* ausgeführten Experimenten durch Abkühlung des Muskel-Bindegewebes und der Gelenke nichts Besonderes gesehen. Diese Abkühlungsversuche wurden allerdings ohne gleichzeitige Sensibilisierung ausgeführt. Diese Befunde entsprechen auch meinen Ergebnissen. In einer späteren Arbeit aber, die von *Yasukawa* ohne Beziehungnahme auf die bisherige Diskussion über diesen Punkt und die Befunde *Vaubels* in dieser Richtung veröffentlicht ist, stellt die Verfasserin ausdrücklich fest, daß ein ganz bemerkenswerter Unterschied zwischen den Versuchsergebnissen an sensibilisierten Tieren und an unsensibilisierten Tieren sich ergeben hat. Sie fand bei den sensibilisierten Tieren verschiedentlich Histiocytenknötchen und an den Gefäßen das Bild einer nekrotisierenden Arteriitis. Es ist also auch der Verfasserin gelungen, eine allgemein gesetzte aber für ein Serum spezifische Allergie durch Kälteanwendung zu lokalisieren.

Es muß natürlich wundernehmen, wenn auf Grund von Tierversuchen beispielsweise Eklampsie, Magengeschwür und Thrombangitis obliterans, nach analytischem Grundsatz vollkommen verschiedene Krankheitsbilder synthetischer Betrachtungsweise in einen gemeinsamen Betrach-

tungskreis gezogen werden. Gewiß es sind sehr verschiedenartige Krankheitsbilder, die ätiologisch wohl nichts miteinander zu tun haben. Sie haben nur eins gemeinsam, das ist eine hyperergisch-allergische Komponente ganz spezifischer Art in der Ausdrucksform ihrer Gewebsveränderungen. Und dieses Gemeinsame ist es, was bei strenger ätiologischer Trennung eine gemeinsame Betrachtungsweise auf allergisch-hyperergischer Grundlage ermöglicht. Niemand wird einer Staphylokokken- und Streptokokkenentzündung das Gemeinsame des Leukocytenreichtums abstreiten, ohne damit an der spezifischen Ätiologie zu rütteln. Ebenso gibt es eine Reihe von Entzündungen, die besonders von *Röfle* unter dem Namen der Hyperergie zusammengefaßte Eigenschaften aufweisen, wobei ebenfalls die Ätiologie sehr wohl eine spezifische sein kann, nach den Tierversuchen sogar ist.

Was nun noch weiter einen Trennungsstrich zwischen den einzelnen hyperergischen Entzündungen spezifischer Natur darstellt, ist bei einem großen Teil der Ort ihrer Lokalisation. Dieser Lokalisationsort ist durch für die allgemeine Hyperergie unspezifische Reize, für die betreffende organische Erkrankung vielleicht sehr oft charakteristische d. h. nur für diese Krankheit geltende Reize bestimmt. So ist das Wesen der Eklampsie sicherlich die Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons, eine gleichzeitig bestehende Hyperergie (fetales Eiweiß) kann durch das vermehrte Hormon entsprechend lokalisiert werden und dadurch dem Krankheitsbild ein typisches anatomisches Gepräge geben. Der Ausdruck der Gewebsveränderungen ist aber ein hyperergischer, was eine gemeinsame Betrachtung mit anderen Krankheitsbildern, wo auch ein hyperergisches Geschehen im Spiel ist, zuläßt, ohne an die spezifische Ätiologie der Hyperergie und die für eben diese Krankheitsbilder spezifische Lokalisation zu tasten.

Gleichsam wie man in der Zeit der analytischen Betrachtungsweise der Krankheitsbilder Gemeinsamkeiten nicht von der Hand wies und auch unter gemeinsamen Gesichtspunkten ordnete, so kann es nur ein Fortschritt sein, dem Verständnis in ihrer Pathogenese bisher ungeklärter Krankheitsbilder trotz ätiologischer Verschiedenheiten durch Herausarbeiten ihnen gemeinsamer Faktoren neue Wege zu bereiten, zumal wenn auf alten Wegen keine Fortschritte zur Erklärung erzielt werden; denn Stillstand bedeutet Rückschritt, während das Beschreiten eines zunächst vielen noch als falsch erscheinenden Weges zum mindesten durch Anregung dem dem Rückschritt gleichen Stillstand vorbeugt. Solange keine neuen Gesichtspunkte diesen Weg als falsch beweisen und eine andere Richtung weisen, erscheint die dieser Arbeit zugrundeliegende Arbeitshypothese versprechend.

Schrifttum.

Anselmino u. Hoffmann: Arch. Gynäk. **1931**, 503—506. — *Aschoff*: Rheumaprobleme, Bd. 3. Leipzig: Georg Thieme 1934. — *Med. Klin.* **1935 I**, 1. — *Atzler u. Lehmann*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, S. 963. — *Dietrich*: Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1449. — *Doerr*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 650. — *Dschu Yü-Bi*: Beitr. path. Anat. **91**, 361. — *Fauvet*: Klin. Wschr. **1931**, 2125. — *Freund*: Dtsch. med. Wschr. **1926 II**. — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294. — *Gruber*: Klin. Wschr. **1925 II**, 1972. — *Jäger*: Virchows Arch. **284**, 256. — *Junghanns*: Beitr. path. Anat. **92**, 467. *Kämmerer*: Allergische Diathese, 2. Aufl. München 1934. — *Klinge*: Erg. path. Anat. **27** (1933). — *Klinge u. Knepper*: Verh. dtsh. path. Ges. **1935**. — *Klinger*: Frankf. Z. Path. **42**, 455 (1931). — *Knepper*: Klin. Wschr. **1934 II**, 1751. — *Knepper u. Waaler*: Virchows Arch. **294**, 587. — *Löschke u. Lehmann-Facius*: Klin. Wschr. **1926 II**, 1924. — *Masugi*: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — *Masugi u. Y. Sato*: Virchows Arch. **293**, 615. — *Migounov*: Acta Rheumatica **23** (1934). — *Morou u. Keller*: Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 1015. — *Ratschow*: Klin. Wschr. **1933 I**, 860. — *Ricker*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 8, T. 1, S. 509. *Rigler u. Rothberger*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 18, S. 193. — *Röfle*: Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 18. — *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**. — *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574. — *Rothmann*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 160. — *Siegmund*: Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 260. — *Swift*: J. of exper. Med. **39**, 497 (1924). — *Urbach*: Klin. Wschr. **1934 II**, 1417. — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. **89**, 373. — *Wessely*: Münch. med. Wschr. **1933 II**, 43. — *Yasukawa*: Beitr. path. Anat. **94**, 543. — *Zipf*: Klin. Wschr. **1931 II**, 1521.
